

REC'D 30 NOV 2004

WIPO

PCT

PCT/KR 2004/002929

RO/KR 12.11.2004.



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

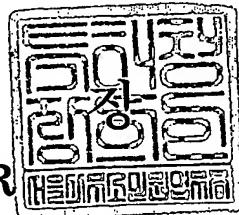
This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.

출 원 번 호 : 10-2003-0079799
Application Number

출 원 년 월 일 : 2003년 11월 12일
Date of Application NOV 12, 2003

출 원 인 : 주식회사 엘지생명과학 외 1명
Applicant(s) LG Life Sciences Ltd., et al.

2004 년 10 월 13 일



특 허 청
COMMISSIONER

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

【서지사항】

【서류명】 서지사항 보정서

【수신처】 특허청장

【제출일자】 2003.11.21

【제출인】

【명칭】 주식회사 엘지생명과학

【출원인코드】 1-2002-030835-0

【사건과의 관계】 출원인

【제출인】

【명칭】 야마노우치세이야쿠 가부시키가이샤

【출원인코드】 5-1998-096251-6

【사건과의 관계】 출원인

【대리인】

【성명】 최규팔

【대리인코드】 9-1998-000563-8

【포괄위임등록번호】 2002-065483-8

【사건의 표시】

【출원번호】 10-2003-0079799

【출원일자】 2003.11.12

【발명의 명칭】 엘라노코틴 수용체의 항진제

【제출원인】

【접수번호】 1-1-2003-0426469-64

【접수일자】 2003.11.12

【보정할 서류】 특허출원서

【보정할 사항】

【보정대상항목】 첨부서류

【보정방법】 제출

【보정내용】

【첨부서류】 1. 위임장_1통

【취지】

특허법시행규칙 제13조·실용신안법시행규칙 제8조의 규정에의하여 위와 같 이 제출합니다. 대리인
최규팔 (인)

1020030079799

출력 일자: 2004/10/14

【수수료】

【보정료】 11,000 원

【기타 수수료】 원

【합계】 11,000 원

【첨부서류】 1. 위임장[원, 역문]_1통

【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【참조번호】	0091
【제출일자】	2003.11.12
【발명의 명칭】	멜라노코틴 수용체의 항진제
【발명의 영문명칭】	Melanocortin receptor agonists
【출원인】	
【명칭】	주식회사 엘지생명과학
【출원인코드】	1-2002-030835-0
【출원인】	
【명칭】	야마노우치세이야쿠 가부시키가이샤
【출원인코드】	5-1998-096251-6
【대리인】	
【성명】	최규팔
【대리인코드】	9-1998-000563-8
【포괄위임등록번호】	2002-065483-8
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이구
【성명의 영문표기】	LEE,Koo
【주민등록번호】	601224-1822222
【우편번호】	305-380
【주소】	대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 기술연구원
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	박희술
【성명의 영문표기】	PARK,Heui-su!
【주민등록번호】	710225-1921529
【우편번호】	305-380
【주소】	대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 기술연구원
【국적】	KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 안인애
【성명의 영문표기】 AHN, IN-AE
【주민등록번호】 730221-2030937
【우편번호】 305-380
【주소】 대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 기술연구원
【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 유현주
【성명의 영문표기】 YOO, HYUN JU
【주민등록번호】 761219-2057916
【우편번호】 305-380
【주소】 대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 기술연구원
【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 최덕영
【성명의 영문표기】 CHOI, Deog-Young
【주민등록번호】 630604-1927213
【우편번호】 305-380
【주소】 대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 기술연구원
【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 권오환
【성명의 영문표기】 KWON, O HWAN
【주민등록번호】 670523-1069117
【우편번호】 305-380
【주소】 대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 기술연구원
【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 심동섭
【성명의 영문표기】 SHIM, DONG SUP
【주민등록번호】 740530-1010516

【우편번호】 305-380
【주소】 대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 기술연구원
【국적】 KR
【발명자】
【성명의 국문표기】 임현주
【성명의 영문표기】 YIM,Hyeon Joo
【주민등록번호】 631024-2400811
【우편번호】 305-380
【주소】 대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 기술연구원
【국적】 KR
【발명자】
【성명의 국문표기】 박숙경
【성명의 영문표기】 PARK,SOOK KYUNG
【주민등록번호】 730923-2064114
【우편번호】 305-380
【주소】 대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 기술연구원
【국적】 KR
【발명자】
【성명의 국문표기】 이선희
【성명의 영문표기】 LEE,Sun Hwa
【주민등록번호】 660328-2119815
【우편번호】 305-380
【주소】 대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 기술연구원
【국적】 KR
【발명자】
【성명의 국문표기】 정경하
【성명의 영문표기】 CHUNG,Kyung-Ha
【주민등록번호】 720418-2167416
【우편번호】 305-380
【주소】 대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 기술연구원
【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 김호준
【성명의 영문표기】 KIM, Ho Jun
【주민등록번호】 740316-1655128
【우편번호】 305-380
【주소】 대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 기술연구원
【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 이상균
【성명의 영문표기】 LEE, Sangkyun
【주민등록번호】 600601-1010514
【우편번호】 305-380
【주소】 대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 기술연구원
【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 콘도 유타카
【성명의 영문표기】 KONDŌ, Yutaka
【주소】 일본국 305-8585 이바라키 츠쿠바 미유키가오카 21
【국적】 JP

【발명자】

【성명의 국문표기】 히라바야시 료지
【성명의 영문표기】 HIRABAYASHI, Ryoji
【주소】 일본국 305-8585 이바라키 츠쿠바 미유키가오카 21
【국적】 JP

【발명자】

【성명의 국문표기】 혼다 슈고
【성명의 영문표기】 HONDA, Shugo
【주소】 일본국 305-8585 이바라키 츠쿠바 미유키가오카 21
【국적】 JP

【취지】

특허법 제42조의 규정에 의하여 위와 같이 출원합니다. 대리인
최규팔 (인)

【수수료】

【기본출원료】	20	면	29,000 원
【가산출원료】	76	면	76,000 원

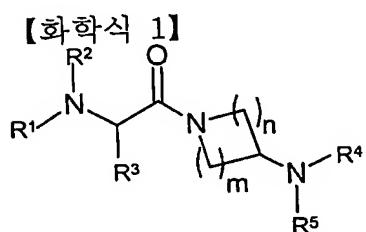
102-0030079799

출력 일자: 2004/10/14

【우선권주장료】	0 건	0 원
【심사청구료】	0 항	0 원
【합계】	105,000 원	
【첨부서류】	1. 요약서·명세서(도면)_1통 2. 위임장[원, 역문]_1통	

【요약서】**【요약】**

본 발명은 멜라노코틴 수용체에 대한 항진활성이 우수한 하기 화학식 1의 화합물, 약제 학적으로 허용되는 그의 염, 수화물, 용매화물 또는 이성체, 및 이를 유효성분으로 함유함을 특징으로 하는 멜라노코틴 수용체의 기능항진제 조성물에 관한 것이다:

【화학식 1】

상기 식에서 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, n 및 m은 명세서에 정의한 바와 같다.

【명세서】

【발명의 명칭】

멜라노코틴 수용체의 항진제 {Melanocortin receptor agonists}

【발명의 상세한 설명】

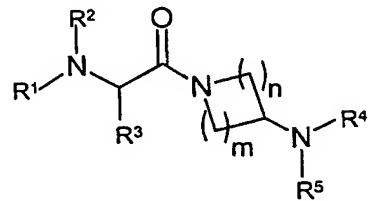
【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<1> 본 발명은 멜라노코틴 수용체에 대한 항진활성이 우수한 하기 화학식 1의 화합물, 약제학적으로 허용되는 그의 염, 수화물, 용매화물 및 이성체에 관한 것이다:

<2> [화학식 1]

<3>



<4> 상기 식에서 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, m 및 n은 하기 정의한 바와 같다.

<5> 본 발명은 또한, 상기 화학식 1의 화합물을 유효성분으로 함유함을 특징으로 하는 멜라노코틴 수용체의 기능항진제 조성물, 특히 구체적으로는 미만, 당뇨, 염증 및 발기부전증에 대한 예방 및 치료용 조성물에 관한 것이다.

<6> 프로-오피오멜라노코틴(pro-opiomelanocortin, POMC)은 POMC 유전자에서 유래하며, 뇌의 시상 하부, 하수체, 뇌간 등에서 주로 발현되고 번역 후 효소적 수식에 의해 α-멜라닌 세포 자극 호르몬(melanocyte stimulating hormone, MSH), β-MSH, γ-MSH, 부신피질 자극 호르몬

(adrenocorticotropic hormone) 등의 신경 펩티드가 되어 생리효과를 나타낸다. 멜라노코틴 펩티드들은 MCR들 각각에 대한 친화력에 따라 여러 가지 생리현상을 조절하며, 이러한 생리현상으로는 피부색소침착, 체온, 염증, 식욕, 행동조절기능 등이 알려져 있다(참조: Mountjoy KG, et al., Mol Cell Endocrinol 1997, 128, 171; Haskell-Luevano C. et al., Drug News Perspect 1999, 12, 197; Wikberg, JES, et al., Pharmacol Res 2000, 42, 393).

<7> 멜라노코틴 수용체(melanocortin receptor, MCR)들은 G-단백질 짹지음 수용체에 속하며 현재까지 모두 5가지 종류가 밝혀져 있다. MCR 1은 멜라닌 세포, 대식세포에서 발현되며 멜라닌 세포에서는 멜라닌 색소를 조절함으로써 피부와 모발의 색을 결정한다. MCR 2는 부신과 지방조직에서 발현되며 부신에서의 부신피질 자극 호르몬에 의한 부신흐르몬 분비조절의 매개기능이 잘 알려져 있다. MCR 3, 4 및 5는 신경 말단뿐만 아니라 뇌에서도 발현되어 행동, 학습, 기억, 식욕, 신경의 발생과 재생 등에 대한 효과로 나타나는 멜라노코틴 펩티드들에 의한 중추 신경 작용을 매개하는 것으로 생각되고 있다. 현재까지 MCR 3은 발기부전 및 염증반응, MCR 4는 비만 및 당뇨병에 관여한다고 알려져 있고, 각 수용체의 작용 특이성에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있다 (참조: MacNeill DJ, et al., Eur J Pharmacol 2002, 450, 93). 그 결과, 비만이 활발히 진행된 사람에서의 유전학적 연구에서 MCR 4가 깊이 관여됨을 알았고, MCR 4가 제거된 유전자 변이 마이스(knockout mice)가 과식에 의해 비만으로 발전함을 보여주어 이 수용체가 식욕조절에서 중요한 역할을 한다는 것을 증명해주고 있다 (참조: Lu D, Willard D, et al., Nature 1994, 371(6500), 799; Huszar D et al., Cell 1997, 88(1), 131; Hinney A, et al., J Clin Endocrinol Metab 1990, 84(4), 1483).

<8> 이처럼 MCR들이 여러 가지 중요한 생리현상의 조절에 관련되어 있음이 밝혀지면서 항진 물질 또는 길항 물질에 대한 탐색이 활발히 이루어졌고, 주로 아미노산의 조합을 변화시킨 펩티드들

의 구조활성 상관관계를 통해 연구되어졌다. 대표적인 MCR 항진 펩티드로는 NDP-MSH(Ac-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-DPhe-Arg-Trp-Gly-Lys-Po-Val-NH₂)와 MTⅡ(Ac-Nle-c[Asp-His-DPhe-Arg-Trp-Lys]-NH₂)를 들 수 있고, 이들은 MCR 1, 3, 4, 5에 대해 α-MSH(Ac-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Po-Val-NH₂)보다 강력한 효력을 나타낸다(참조: Haskell-Luevano C, et al., J Med Chem 1997, 40, 1738). 특히 상기 MCR 항진 펩티드 MTⅡ는 피하주사 경로로 흡수된 후 Blood Brain Barrier(BBB)를 통과하여 중추신경계에 대한 효과도 나타내었으며(참조: Dorr RT, et al., Life Sci 1996, 58(20), 1777), 뿐만 아니라 이 물질은 발기를 유발하는 효능을 지니고 있어 최근에 정신적 발기부전을 겪고 있는 남성을 대상으로 한 임상실험에서 효능이 있는 것으로 보고되었다(참조: Wessels, et al. Urology, 2000, 56, 641; Wessels, et al. J. Urol., 1998, 160, 389). 최근에는 소분자형 펩티드도 MC4R에 대해 우수한 항진 효능을 보였으며, 이 물질이 동물실험에서 식욕을 억제하는 효능을 가진다고 보고되었다(참조: Benoit, SC, et al. J. Neuroscience 2000, 20, 3442).

<9> 소분자 MCR 항진제에 대한 발굴과 이들의 생리학적 연구도 최근에 활발히 진행되고 있다. 비펩티드성 소분자 물질의 라이브러리로부터 고효율 약효시험(High-throughput Screening)을 통하여나, 조합화학을 이용하여 발굴된 MCR 항진제 물질이 최근 보고되었다(참조: WO 01/10842, WO 01/05401, WO 01/23392, WO 01/23887). 특히, 머크(Merck)사는 성장호르몬 촉진제로서의 활성을 지닌 소분자 물질로부터 적절한 구조변화 연구를 통해 발굴된 MC4R에 선택적인 우수한 항진제 물질을 보고하였는데(참조: WO 99/64002, WO 00/74679), 이 물질을 쥐(rat)에 주사로 투여한 동물시험에서 발기를 유발하는 효능이 검정되었다(참조: Sebhate, IK, et al., J Med Chem 2002, 45, 4589). 머크사는 그 후 유사한 구조의 소분자 MCR 항진제들을 발굴하였으며(참조: WO 01/55109, WO 01/70337, WO 01/70708, WO 02/081443, WO 02/15909, WO 02/068387), 이와 유

사한 구조를 지니는 소분자 MCR 항진제들도 다른 여러 연구 그룹들에 의해 보고되었다(참조: WO 02/059095, WO 02/059107, WO 02/059117, WO 02/059108, WO 02/085925, WO 03/009847, WO 03/009850, WO 02/018327). 또한, 최근에 발굴된 MC1R에 선택적인 소분자 항진제는 쥐(mouse)를 사용한 동물시험에서 항감염 효능이 검정되었다(참조: Herpin, TF, et al., J Med Chem 2003, 46, 1123).

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

- <10> 그러나 전술한 펩티드성 MCR 항진제는 그 분자적 특성으로 인해 경구용 제제로서 사용할 수 없는 커다란 한계를 지니고 있다. 또한, 머크사의 물질뿐 아니라 현재까지 보고된 소분자 MCR 항진제도 경구흡수성 및 그 효능에 있어서 개선되어야만 의약으로서 사용될 가능성이 있다. 따라서 본 발명의 목적은 새로운 구조의 소분자 MCR 항진제를 제공하는 것이며 이들은 비만, 당뇨 및 성기능 장애에 대한 예방 및 치료 목적으로 사용될 수 있다.
- <11> 구체적으로, 본 발명은 MCR들에 대한 항진 효능, 특히 MC4R에 대한 선택적인 항진 효능이 뛰어난 화학식 1의 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 및 이성체를 제공하는 것을 목적으로 한다.
- <12> 본 발명은 또한, 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 유효성분으로서 화학식 1의 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 또는 이성체를 함유함을 특징으로 하는 멜라노코틴 수용체의 기능항진제 조성물을 제공함을 목적으로 한다.

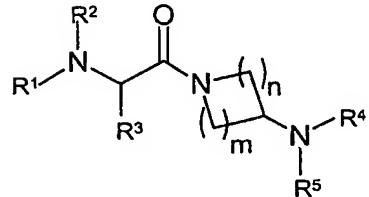
<13> 특히, 본 발명에 따른 조성물은 비만, 발기부전증, 당뇨병, 및 염증에 대한 예방 및 치료에 우수한 효과를 나타낸다.

【발명의 구성 및 작용】

<14> 본 발명은 하기 화학식 1의 화합물, 약제학적으로 허용되는 그의 염, 수화물, 용매화물 및 이성체를 제공한다.

<15> [화학식 1]

<16>



<17> 상기 식에서

<18> m 및 n은 각각 독립적으로 1 또는 2를 나타내고,

<19> R¹은 수소,

<20> C₁-C₁₀-알킬,

<21> C₁-C₁₀-알킬카보닐,

<22> C₁-C₁₀-알킬설포닐,

<23> -(CH₂)_p-R⁶,

<24> -(CH₂)_p-CO-R⁶,

<25> -(CH₂)_p-SO₂-R⁶,

<26> $-(CH_2)_p-$ 헤테로사이클,

<27> $-(CH_2)_p-$ 헤테로아릴,

<28> $-CO-(CH_2)_p-R^6$,

<29> $-CO-(CH_2)_p-$ 헤테로사이클,

<30> $-CO-(CH_2)_p-$ 헤테로아릴, 또는

<31> $-CO-(CH_2)_p-C_3-C_8-$ 사이클로알킬을 나타내며,

<32> 여기서

<33> p은 0, 1, 2, 또는 3을 나타내고,

<34> R^6 은 아미노 및 하이드록시로 구성된 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 치환되거나 비치환된 C_1-C_6 -알킬을 나타내거나, 아미노, C_1-C_6 -알킬아미노, 디(C_1-C_6 -알킬)아미노, C_1-C_6 -알킬카보닐아미노, C_1-C_6 -알콕시카보닐아미노, C_1-C_6 -알킬설포닐아미노, C_1-C_6 -알콕시, 또는 하이드록시를 나타내며,

<35> $-(CH_2)_p-$ 그룹에서 수소원자는 아미노, C_1-C_6 -알킬, 이미다졸릴메틸, 또는 벤질에 의해 대체될 수 있고,

<36> 헤테로사이클 또는 헤테로아릴은 할로겐, 아미노, C_1-C_6 -알킬 및 C_1-C_6 -알킬카보닐로 구성된 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 일치환 또는 다치환되거나 비치환되며,

<37> 사이클로알킬은 아미노에 의해 치환되거나 비치환되고,

<38> R^2 는 수소,

<39> C_1-C_8 -알킬, 또는

<40> C₃-C₇-사이클로알킬을 나타내고,

<41> R³는 수소,

<42> C₁-C₆-알킬,

<43> 카바모일-C₁-C₄-알킬,

<44> -(CH₂)_p-C₃-C₇-사이클로알킬,

<45> -(CH₂)_p-C₆-C₁₀-아릴,

<46> -(CH₂)_p-헥테로아릴, 또는

<47> -(CH₂)_p-헥테로사이클을 나타내며,

<48> 여기서

<49> 아릴 또는 헥테로아릴은 할로겐, 하이드록시, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시, 아미노, C₁-C₄-알킬아미노, 및 디(C₁-C₄-알킬)아미노로 구성된 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 일치환 또는 다치환되거나 비치환되고,

<50> 알킬, 사이클로알킬, 또는 헥테로사이클은 할로겐, 하이드록시, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시, 아미노, C₁-C₄-알킬아미노, 디(C₁-C₄-알킬)아미노, 및 옥소로 구성된 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 일치환 또는 다치환되거나 비치환되며,

<51> R⁴는 수소,

<52> C₁-C₈-알킬,

<53> -(CH₂)_p-C₃-C₈-사이클로알킬,

<54> -(CH₂)_p-C₆-C₁₀-아릴,

- <55> $-(CH_2)_p$ -헤테로아릴, 또는
- <56> $-(CH_2)_p$ -헤테로사이클을 나타내며,
- <57> 여기서
- <58> 아릴 또는 헤테로아릴은 할로겐, 하이드록시, C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -알콕시, 아미노, C_1-C_4 -알킬아미노, 및 디(C_1-C_4 -알킬)아미노로 구성된 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 일치환 또는 다치환되거나 비치환되고,
- <59> 사이클로알킬 또는 헤테로사이클은 할로겐, 하이드록시, C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -알콕시, 아미노, C_1-C_4 -알킬아미노, 디(C_1-C_4 -알킬)아미노, 및 옥소로 구성된 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 일치환 또는 다치환되거나 비치환되며,
- <60> R^5 는 수소;
- <61> C_1-C_6 -알킬,
- <62> $-(CH_2)_p-CO-R^7$,
- <63> $-(CH_2)_p-C(O)N(R^7)(R^8)$,
- <64> $-(CH_2)_p-C(S)N(R^7)(R^8)$,
- <65> $-(CH_2)_p-SO_2-N(R^7)(R^8)$, 또는
- <66> $-(CH_2)_p-SO_2-R^7$ 를 나타내며,
- <67> 여기서

<68> R⁷ 및 R⁸ 은 각각 독립적으로 수소를 나타내거나, 아미노 또는 하이드록시에 의해 치환되거나 비치환된 C₁-C₆-알킬을 나타내거나, C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-알킬티오, C₃-C₇-사이클로알킬, 또는 페닐을 나타낸다.

<69> 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물의 치환기에 대한 정의에서 용어 "알킬"은 단독으로 또는 "알킬옥시"와 같이 조합하여 사용되는 경우에 각각 직쇄 또는 측쇄 탄화수소 라디칼을 의미하며, 용어 "사이클로알킬"은 사이클로헥실을 포함한 불포화 지방족 환을 의미한다.

<70> 용어 "아릴"은 페닐, 나프틸 등을 포함하는 방향족 그룹을 의미한다.

<71> 용어 "헤테로아릴"은 질소원자, 산소원자 및 황원자로 구성된 그룹으로부터 선택된 1 내지 2 개의 헤테로원자를 포함하고, 벤조 또는 C₃-C₈-사이클로알킬과 융합될 수 있는 방향족 3 내지 6원 환을 의미하고, 모노사이클릭 헤테로아릴의 예로는 티아졸, 옥사졸, 티오펜, 퓨란, 피롤, 이미다졸, 이소옥사졸, 피라졸, 트리아졸, 티아디아졸, 테트라졸, 옥사디아졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진 및 이와 유사한 그룹을 들 수 있으나 이들로 제한되는 것은 아니며, 비사이클릭 헤테로아릴의 예로는 인돌, 벤조티오펜, 벤조퓨란, 벤즈이미다졸, 벤족사졸, 벤즈이속사졸, 벤즈티아졸, 벤즈티아디아졸, 벤즈트리아졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퓨린, 퓨로피리딘 및 이와 유사한 그룹을 들 수 있으나 이들로 제한되는 것은 아니다.

<72> 용어 "헤테로사이클"은 질소원자, 산소원자 및 황원자로 구성된 그룹으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 포함하며, 벤조 또는 C₃-C₈-사이클로알킬과 융합될 수 있는 포화 3 내지 6원 환을 의미하고, 그 예로는 피페리딘, 모폴린, 티아모폴린, 피롤리딘, 이미다졸리딘, 테트라하이드로퓨란, 피페라진 및 이와 유사한 그룹을 들 수 있으나 이들로 제한되는 것은 아니다.

<73> 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물에서도 바람직한 화합물은

- <74> i) R¹이 수소, C₁-C₁₀-알킬, -(CH₂)_p-R⁶, -(CH₂)_p-CO-R⁶, -(CH₂)_p-헥테로사이클, -CO-(CH₂)_p-R⁶, -CO-(CH₂)_p- 헥테로사이클, -CO-(CH₂)_p-헥테로아릴, 또는 -CO-(CH₂)_p-C₃-C₈-사이클로알킬을 나타내거나,
- <75> 특히 바람직하게는 수소, 메틸, -(CH₂)₂-R⁶, -CH₂-CO-R⁶, -(CH₂)₂-헥테로사이클, -CO-CH₂-R⁶, -CO-CH₂-헥테로사이클, 또는 -CO-CH₂-헥테로아릴을 나타내는 화합물,
- <76> ii) R²가 수소 또는 C₁-C₆-알킬을 나타내는 화합물,
- <77> iii) R³가 각각 할로겐, 하이드록시, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시, 아미노, C₁-C₄-알킬아미노, 및 디(C₁-C₄-알킬)아미노로 구성된 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 일치환 내지 삼치환되거나 비치환된 -(CH₂)_p-C₃-C₇-사이클로알킬, -(CH₂)_p-페닐, 또는 -(CH₂)_p-헥테로아릴을 나타내거나,
- <78> 특히 바람직하게는 각각 할로겐, 하이드록시, 및 C₁-C₄-알킬로 구성된 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 일치환 내지 삼치환되거나 비치환된 -CH₂-사이클로헥실, -CH₂-페닐, 또는 -CH₂-인돌을 나타내는 화합물,
- <79> iv) R⁴가 C₁-C₈-알킬을 나타내거나, 각각 할로겐, 하이드록시, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시, 아미노, C₁-C₄-알킬아미노, 및 디(C₁-C₄-알킬)아미노로 구성된 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 일치환 내지 삼치환되거나 비치환된 C₃-C₈-사이클로알킬, 페닐, 헥테로아릴, 또는 헥테로사이클을 나타내거나,
- <80> 특히 바람직하게는 각각 할로겐, C₁-C₄-알킬, 및 C₁-C₄-알콕시로 구성된 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 일치환 내지 삼치환되거나 비치환된 C₃-C₈-사이클로알킬 또는 페닐을 나타내거나,

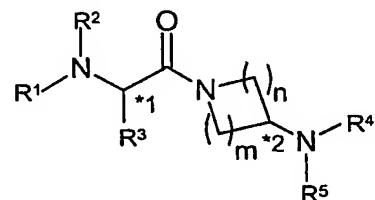
<81> 보다 특히 바람직하게는 메틸에 의해 일치환 내지 삼치환되거나 비치환된 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸을 나타내거나, 할로겐 및 메톡시로 구성된 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 일치환 내지 삼치환되거나 비치환된 폐널을 나타내는 화합물,

<82> v) R^5 가 $-(CH_2)_p-CO-R^7$, $-(CH_2)_p-C(O)N(R^7)(R^8)$, $-(CH_2)_p-SO_2-N(R^7)(R^8)$, 또는 $-(CH_2)_p-SO_2-R^7$ 을 나타내거나,

<83> 특히 바람직하게는 $-COR^7$, $-(CH_2)_p-C(O)N(R^7)(R^8)$, 또는 $-SO_2-R^7$ 을 나타내는 화합물이다.

<84> 본 발명에 따른 화학식 1의 대표적인 화합물에는 다음 표 1에 표시된 것과 같은 화합물이 포함된다.

<85>



<86>

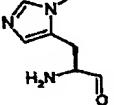
【표 1a】

R ¹	R ²	R ³	*1	n	m	R ⁴	*2	R ⁵
H	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
H	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	피발로일
H	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	메톡시카보닐
H	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	디메틸카바모일
H	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	메탄설포닐
H	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	메톡시카보닐-CH ₂
H	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	슬폰아미드
H	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	Gly
H	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	디메틸카바모일-CH ₂
H	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	메탄설포닐-CH ₂
H	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	R	이소부티릴
H	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	R	피발로일
H	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-펜틸	S	이소부티릴
H	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헵틸	S	이소부티릴
H	H	4-클로로벤질	R	2	1	이소프로필	S	이소부티릴
H	H	4-클로로벤질	R	2	1	(c-헥실)메틸	S	이소부티릴
H	H	4-클로로벤질	R	2	1	4,4-(Me) ₂ -c-헥실	S	이소부티릴
H	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-펜틸	R	이소부티릴
H	H	4-클로로벤질	S	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
H	H	벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
H	H	4-브로모벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
H	H	4-메톡시벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
H	H	3,4-디클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
H	H	4-플루오로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
H	H	4-하이드록시벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴

【표 1b】

H	H	(c-헥실)-CH ₂	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
H	H	(인돌-2-일)-CH ₂	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
H	H	이소부틸	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
H	H	NH ₂ C(O)CH ₂ -	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
H	H	4-클로로벤질	R	2	1	2,3-디플루오로페닐	S	이소부티릴
H	H	4-클로로벤질	R	2	1	2,4-디플루오로페닐	S	이소부티릴
H	H	4-클로로벤질	R	2	1	2,3-디플루오로페닐	R	이소부티릴
H	H	4-클로로벤질	R	2	1	2,4-디플루오로페닐	R	이소부티릴
메틸	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
메틸	메틸	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
메틸	메틸	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	파발로일
아세틸	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
메탄설포닐	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
NH ₂ C(O)-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
MeO ₂ C-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
HO ₂ C-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
Gly	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
(Me)N-Gly	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
Me ₂ N-Gly	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
N-Ac-Gly	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
N-Ms-Gly	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
(R)Ala	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
β-Ala	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
β-Ala	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	파발로일
N-Me-β-Ala	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
Me ₂ N-β-Ala	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
4-아미노부티릴	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴

【표 1c】

(S)Ala	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
(S)His	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
(S)His	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	피발로일
N-Me-(S)His	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
N-Ac-(S)His	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
N-Ac-(S)His	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	피발로일
N-Ms-(S)His	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
(R)His	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
(S)Phe	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
(R)Phe	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
(R)Pro	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
(R)Pro	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	피발로일
N-Me-(R)Pro	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	피발로일
(S)Pro	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
(R)Pip	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
(R)Pip	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	피발로일
N-Me-(R)Pip	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
N-Ac-(R)Pip	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
(S)Pip	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
(R)Tic	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
(R)Tic	H	벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
(S)Tic	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	R	이소부티릴
cis-Dic	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴

【표 1d】

	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
피페라진-2-C(O)	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
HO-CH ₂ -C(O)	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
아지리딘-2-C(O)	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
(2R)Pyd-2-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
(2R)Pyd-2-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	파발로일
(2R)Pyd-2-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	R	이소부티릴
(2R)Pyd-2-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	2	1	2,3-디플루오로페닐	R	이소부티릴
(2R)Pyd-2-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	2	1	2,4-디플루오로페닐	R	이소부티릴
(2R)Pyd-2-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-펜틸	S	이소부티릴
(2R)Pyd-2-CH ₂	H	벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
(2R)Pyd-2-CH ₂	H	(c-헥실)-CH ₂ -	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
(2R)Pyd-2-CH ₂	메틸	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴

【표 1e】

(2R)-1-Me-Pyd-2-C H ₂	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-핵실	S	이소부티릴
(2R)-1-Me-Pyd-2-C H ₂	메틸	4-클로로벤질	R	2	1	c-핵실	S	이소부티릴
(2R)-1-Ac-Pyd-2-C H ₂	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-핵실	S	이소부티릴
(2S)Pyd-2-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-핵실	S	이소부티릴
(2S)-1-Me-Pyd-2-C H ₂	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-핵실	S	이소부티릴
(2R)Pid-2-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-핵실	S	이소부티릴
(2R)-1-Me-Pid-2-C H ₂	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-핵실	S	이소부티릴
(2R)-1-Me-Pid-2-C H ₂	메틸	4-클로로벤질	R	2	1	c-핵실	S	이소부티릴
(2S)Pid-2-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-핵실	S	이소부티릴
(2S)-1-Me-Pid-2-C H ₂	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-핵실	S	이소부티릴
NH ₂ -(CH ₂) ₂	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-핵실	S	이소부티릴
NH ₂ -(CH ₂) ₂	메틸	4-클로로벤질	R	2	1	c-핵실	S	이소부티릴
(Me)N-(CH ₂) ₂	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-핵실	S	이소부티릴
(Me)N-(CH ₂) ₂	메틸	4-클로로벤질	R	2	1	c-핵실	S	이소부티릴
Me ₂ N-(CH ₂) ₂	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-핵실	S	이소부티릴
Me ₂ N-(CH ₂) ₂	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-핵실	S	피발로일
Me ₂ N-(CH ₂) ₂	H	벤질	R	2	1	c-핵실	S	이소부티릴
Me ₂ N-(CH ₂) ₂	H	(c-핵실)-CH ₂ -	R	2	1	c-핵실	S	이소부티릴
Me ₂ N-(CH ₂) ₂	메틸	4-클로로벤질	R	2	1	c-핵실	S	이소부티릴
AcN-(CH ₂) ₂	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-핵실	S	이소부티릴
(Et) ₂ N-(CH ₂) ₂	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-핵실	S	이소부티릴
[Me(Et)]N-(CH ₂) ₂	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-핵실	S	이소부티릴

【표 1f】

(아지리딘-2-일)-C H ₂	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
(아지리딘-1-일)-(CH ₂) ₂	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
(1-메틸)아제티딘 -3-일	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
아제티딘-3-일	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
(3R)피페리딘-3-일	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
(아제티딘-2-일)카 보닐	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
피페리딘-4-일	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
피페리딘-4-일	메틸	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
1-메틸-피페리딘 -4-일	메틸	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
디메틸아미노메틸 렌	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
Pyd-1-(CH ₂) ₂	H	4-클로로벤질	R	2	1	c-헥실	S	이소부티릴
	H	4-클로로벤질	R	2	2	c-헥실		이소부티릴
	H	4-클로로벤질	R	2	2	c-헥실		피발로일
	H	4-클로로벤질	R	2	2	c-헥실		메톡시카보닐
	H	4-클로로벤질	R	2	2	c-헥실		메톡시카보닐-(CH) ₂
	H	4-클로로벤질	R	2	2	c-헥실		디메틸카바모일
	H	4-클로로벤질	R	2	2	c-헥실		Gly
	H	4-클로로벤질	R	2	2	c-헥실		디메틸카바모일-CH ₂
	H	4-클로로벤질	R	2	2	c-헥실		이소프로필카바모일
	H	4-클로로벤질	R	2	2	c-헥실		이소프로필(메틸)카 바모일
	H	4-클로로벤질	R	2	2	c-헥실		부틸카바모일

>1020030079799

출력 일자: 2004/10/14

【표 1g】

H	H	4-클로로벤질	R	2	2	c-헥실	부틸(메틸)카바모일
H	H	4-클로로벤질	R	2	2	c-헥실	(c-헥실)카바모일
H	H	4-클로로벤질	R	2	2	c-헥실	페닐카바모일
H	H	4-클로로벤질	R	2	2	c-헥실	에틸티오카바모일
H	H	4-클로로벤질	R	2	2	c-헥실	에틸(메틸)티오카바모일
H	H	4-클로로벤질	R	2	2	c-헥실	메탄설포닐
H	H	4-클로로벤질	R	2	2	c-펜틸	이소부티릴
H	H	4-클로로벤질	R	2	2	c-헵틸	이소부티릴
H	H	4-클로로벤질	R	2	2	페닐	이소부티릴
H	H	4-클로로벤질	R	2	2	2-메톡시페닐	이소부티릴
H	H	4-클로로벤질	R	2	2	3-메톡시페닐	이소부티릴
H	H	4-클로로벤질	R	2	2	2-클로로페닐	이소부티릴
H	H	4-클로로벤질	R	2	2	2-플루오로페닐	이소부티릴
H	H	4-클로로벤질	R	2	2	3-플루오로페닐	이소부티릴
H	H	4-클로로벤질	R	2	2	4-플루오로페닐	이소부티릴
H	H	4-클로로벤질	R	2	2	2,3-디플루오로페닐	이소부티릴
H	H	4-클로로벤질	R	2	2	2,4-디플루오로페닐	이소부티릴
H	H	4-클로로벤질	R	2	2	2,5-디플루오로페닐	이소부티릴
H	H	4-클로로벤질	R	2	2	2,6-디플루오로페닐	이소부티릴
H	H	4-클로로벤질	R	2	2	3,4-디플루오로페닐	이소부티릴
H	H	4-클로로벤질	R	2	2	2-플루오로-4-메톡시페닐	이소부티릴
H	H	4-클로로벤질	S	2	2	c-헥실	이소부티릴
H	H	4-브로모벤질	R	2	2	c-헥실	이소부티릴

【표 1h】

H	H	3,4-디클로로벤질	R	2	2	c-헥실		이소부티릴
H	H	4-플루오로벤질	R	2	2	2,3-디플루오로페닐		이소부티릴
H	H	4-하이드록시벤질	R	2	2	c-헥실		이소부티릴
H	H	4-메톡시벤질	R	2	2	2,3-디플루오로페닐		이소부티릴
H	H	(c-헥실)-CH ₂	R	2	2	c-헥실		이소부티릴
메틸	H	4-클로로벤질	R	2	2	c-헥실		이소부티릴
MeO ₂ C-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	2	2	c-헥실		이소부티릴
HO ₂ C-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	2	2	c-헥실		이소부티릴
Me ₂ N-Gly	H	4-클로로벤질	R	2	2	c-헥실		이소부티릴
(R)Ala	H	4-클로로벤질	R	2	2	c-헥실		이소부티릴
β-Ala	H	4-클로로벤질	R	2	2	c-헥실		이소부티릴
N-(Me) ₂ -β-Ala	H	4-클로로벤질	R	2	2	c-헥실		이소부티릴
(S)His	H	4-클로로벤질	R	2	2	c-헥실		이소부티릴
(R)Pro	H	4-클로로벤질	R	2	2	c-헥실		이소부티릴
N-Me-(R)Pro	H	4-클로로벤질	R	2	2	c-헥실		이소부티릴
(R)Tic	H	4-클로로벤질	R	2	2	c-헥실		이소부티릴
(2R)Pyd-2-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	2	2	c-헥실		이소부티릴
(2R)Pyd-2-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	2	2	c-헥실		페발로일
(2R)Pyd-2-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	2	2	2,3-디플루오로페닐		이소부티릴
(2R)Pyd-2-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	2	2	2,4-디플루오로페닐		이소부티릴
(2S)Pyd-2-CH ₂	H	4-플루오로벤질	R	2	2	2,3-디플루오로페닐		이소부티릴
(2R,4S)-4F-Pyd-2-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	2	2	2,3-디플루오로페닐		이소부티릴
(2S)Pyd-2-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	2	2	c-헥실		이소부티릴
(2S)Pyd-2-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	2	2	2,3-디플루오로페닐		이소부티릴

【표 1i】

(2S)Pyd-2-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	2	2	2,4-디플루오로페닐		이소부티릴
(2R)-1-Me-Pid-2-C H ₂	H	4-클로로벤질	R	2	2	c-헥실		이소부티릴
(2S)-1-Me-Pid-3-C H ₂	H	4-클로로벤질	R	2	2	c-헥실		이소부티릴
(3R)파롤리딘-3-일	H	4-클로로벤질	R	2	2	c-헥실		이소부티릴
(3R)파롤리딘-3-일	H	4-클로로벤질	R	2	2	c-헥실		이소부티릴
NH ₂ -(CH ₂) ₂	H	4-클로로벤질	R	2	2	c-헥실		이소부티릴
Me ₂ N-(CH ₂) ₂	H	4-클로로벤질	R	2	2	c-헥실		이소부티릴
H	H	4-클로로벤질	R	1	1	c-헥실		이소부티릴
H	H	4-클로로벤질	R	1	1	c-헥실		피발로일
H	H	4-클로로벤질	R	1	1	c-헥실		메톡시카보닐
H	H	4-클로로벤질	R	1	1	c-헥실		디메틸카바모일
H	H	4-클로로벤질	R	1	1	c-헥실		메탄설포닐
H	H	4-클로로벤질	R	1	1	c-펜틸		이소부티릴
H	H	4-클로로벤질	R	1	1	c-헵틸		이소부티릴
H	H	4-클로로벤질	R	1	1	이소프로필		이소부티릴
H	H	4-클로로벤질	R	1	1	(c-헥실)메틸		이소부티릴
H	H	4-클로로벤질	R	1	1	2-메틸-(c-헥실)		이소부티릴
H	H	4-클로로벤질	R	1	1	이소부틸		이소부티릴
MeO ₂ C-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	1	1	c-헥실		이소부티릴
HO ₂ C-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	1	1	c-헥실		이소부티릴
Gly	H	4-클로로벤질	R	1	1	c-헥실		이소부티릴
Me ₂ N-Gly	H	4-클로로벤질	R	1	1	c-헥실		이소부티릴
(S)His	H	4-클로로벤질	R	1	1	c-헥실		이소부티릴

【표 1j】

N-BOC-(S)His	H	4-클로로벤질	R	1	1	c-헥실		이소부티릴
(R)Pro	H	4-클로로벤질	R	1	1	c-헥실		이소부티릴
N-Me-(R)Pro	H	4-클로로벤질	R	1	1	c-헥실		이소부티릴
(S)Pro	H	4-클로로벤질	R	1	1	c-헥실		이소부티릴
(R)Pip	H	4-클로로벤질	R	1	1	c-헥실		이소부티릴
N-Me-(R)Pip	H	4-클로로벤질	R	1	1	c-헥실		이소부티릴
(R)Tic	H	4-클로로벤질	R	1	1	c-헥실		이소부티릴
(2R)Pyd-2-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	1	1	c-헥실		이소부티릴
Pyd-1-(CH ₂) ₂	H	4-클로로벤질	R	1	1	c-헥실		이소부티릴
(2R)-1-Me-Pid-2-C H ₂	H	4-클로로벤질	R	1	1	c-헥실		이소부티릴
Me ₂ N-(CH ₂) ₂	H	4-클로로벤질	R	1	1	c-헥실		이소부티릴
(2R)-Pid-2-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	1	1	c-헥실		이소부티릴
Me ₂ N-(CH ₂) ₂	H	4-클로로벤질	R	1	1	c-헥실		피발로일
아제티딘-3-일	H	4-클로로벤질	R	1	1	c-헥실		이소부티릴

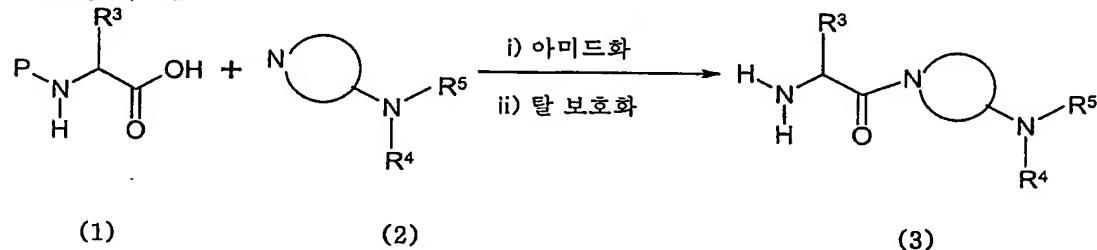
<96> 본 발명에 따른 화합물은 또한 약제학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 이러한 약 제학적으로 허용되는 염에는 약제학적으로 허용되는 음이온을 함유하는 무독성 산부가염을 형 성하는 산, 예를 들면 염산, 황산, 질산, 인산, 브롬화수소산, 요오드화수소산 등과 같은 무기 산, 타타르산, 포름산, 시트르산, 아세트산, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 글루 콘산, 벤조산, 락트산, 푸마르산, 말레인산 등과 같은 유기 카본산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산 또는 나프탈렌설폰산 등과 같은 설폰산 등에 의해 형성된 산부가염, 특히 바람 직하게는 황산, 메탄설폰산 또는 할로겐화수소산 등에 의해 형성된 산부가염이 포함된다. 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 통상적인 방법에 의해 그의 염으로 전환시킬 수 있다.

<97> 한편, 본 발명에 따른 화합물들은 비대칭 탄소중심을 가질 수 있으므로 R 또는 S 이성체 , 라세미체, 부분입체이성체 혼합물 및 개개 부분입체이성체로서 존재할 수 있으며, 이들 모든 이성체 및 혼합물은 본 발명의 범위에 포함된다.

<98> 한편, 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 하기 반응식 1 내지 8에 도시한 바와 같은 방법으로 제조할 수 있다. 하기 반응식에서 화합물(3), (6), (10), (11), (12), (13), (17), 및 (19)는 화학식 1 화합물의 전형적인 화합물들을 나타낸다.

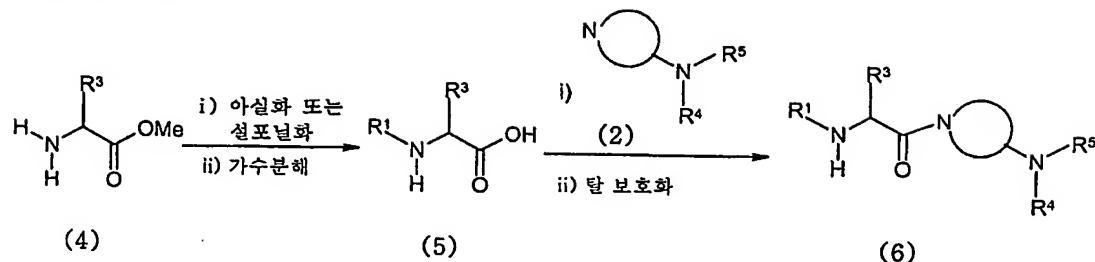
<99> 먼저, 화합물(3)은 반응식 1에 나타낸 바와 같이 아미노기가 보호된 아미노산 화합물(1)(P는 보호기를 나타내며, BOC, Cbz, Fmoc 등을 나타낸다)을 아미노 고리화 아민 화합물(2)(여기서 고리화 아민은 피롤리딘, 피페리딘, 또는 아제티딘을 나타낸다)과 일반적인 펩티드 결합 방법에 따라 반응시켜 제조할 수 있다. 출발물질인 보호된 아미노산 화합물(1)은 상업적으로 구입 가능하며, 문헌 공지된 방법에 따라 제조할 수도 있다(참조: Williams, R. M., *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*, Pergamon Press: Oxford, 1989). 또한, 아미노 고리화 아민 화합물(2)의 제조법은 하기 본 명세서를 참조할 수 있다.

100> 【반응식 1】



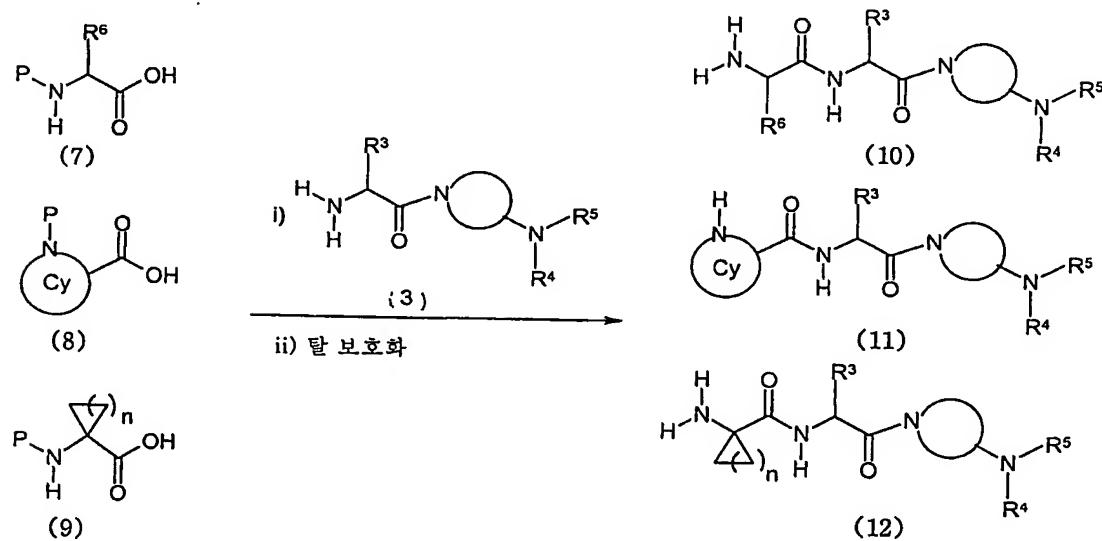
101> 화합물(6)은 하기 반응식 2에 나타낸 바와 같이 N-치환된 아미노산 유도체(5)를 아미노 고리화 아민 화합물(2)과 커플링 반응시켜 제조할 수 있다. N-치환된 아미노산 유도체(5)는 아미노산으로부터 무수 초산이나 설포닐 클로라이드를 이용한 아실화 또는 설포닐화 반응을 수행한 후 가수분해함으로써 합성할 수 있다.

<102> 【반응식 2】



103> 화합물(10), (11), 및 (12)는 하기 반응식 3에 나타낸 바와 같이 보호된 아미노산 유도체(7), (8)(화합물(8)에서 Cy는 피롤리딘, 아제티딘, 아지리딘, 피페리딘 등을 나타낸다), 또는 (9)를 반응식 1에서 제조한 화합물(3)과 커플링 반응시켜 제조할 수 있다. 보호된 화합물(7), (8), 및 (9)는 상업적으로 구입이 가능하거나, 아미노산으로부터 보호화 반응과 가수분해 반응을 거쳐 제조할 수 있다.

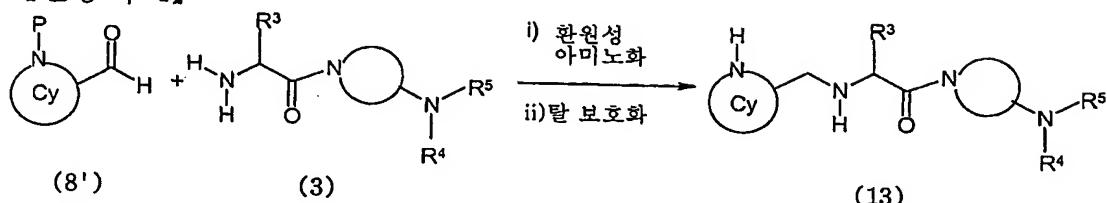
<104> 【반응식 3】



105> 화합물(13)은 하기 반응식 4에 나타낸 바와 같이 반응식 1에서 제조한 화합물(3)과 보호된 아미노 알데히드 화합물(8')을 환원성 아미노 반응(조건: NaBH(OAc)_3 , DCE, 상온, 3-4 hr) 시킨 후 탈보호화 반응시켜 제조할 수 있다. 아미노 알데히드 화합물(8')은 상업적으로 구입

이 가능하거나 티오에스테르의 환원반응 또는 아미노 알콜의 산화반응과 같이 공지된 방법으로 합성할 수 있다.

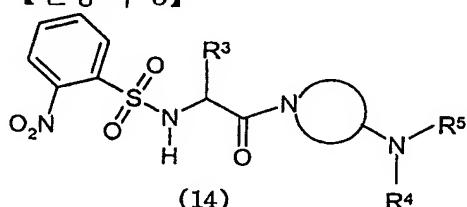
<106> 【반응식 4】



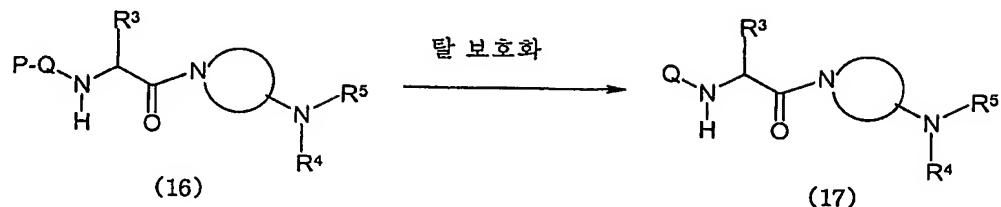
<107> 하기 반응식 5는 화합물(17), (18), 및 (19)를 제조하는 방법을 나타내고 있다.

화합물(3)에 니트로벤젠설포닐 클로라이드를 사용하여 니트로벤zen설포닐 그룹을 도입시킨 화합물(14)(참조: *Tetrahedron Letters*, 1995, 36, 6373-6374)에 대해 알킬화 또는 환원성 아미노 반응을 통하여 화합물(16)으로 전환시킬 수 있다. 보호된 화합물(15)는 디메틸아미노에틸클로라이드나 N-BOC-아미노에틸클로라이드와 같은 화합물을 나타낸다. 화합물(18)은 다시 화합물(16)으로부터 환원성 아미노 반응을 수행하여 제조할 수 있고, 화합물(18)에 다시 알킬화 반응을 수행하면 화합물(19)로 전환될 수 있다.

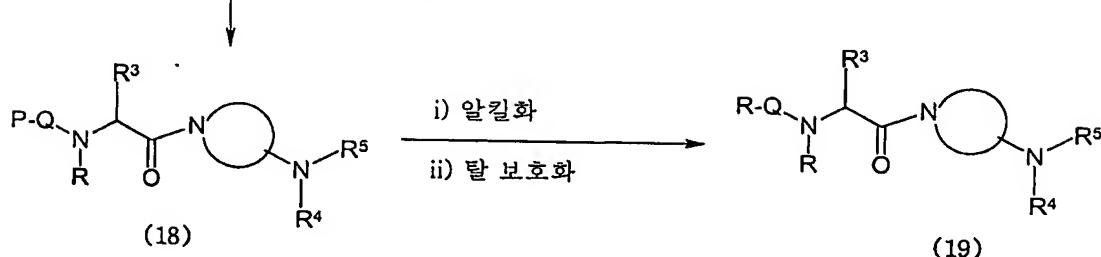
<08> 【반응식 5】



<109>

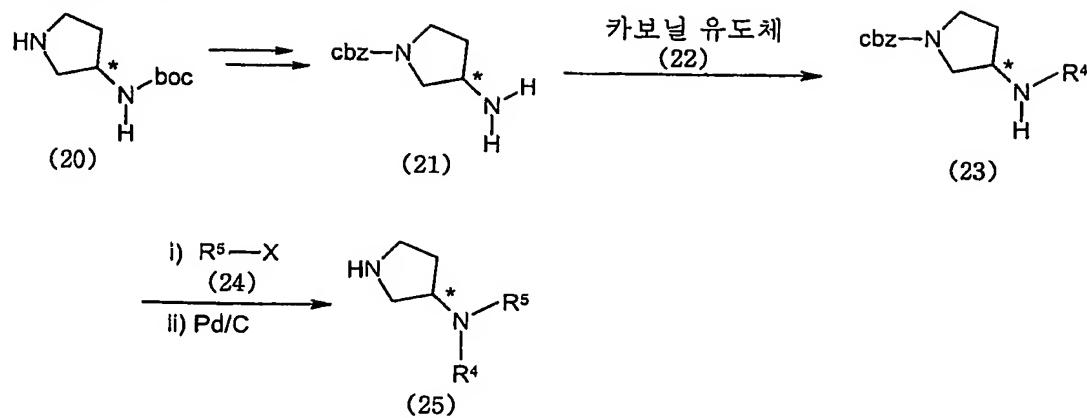


<110>



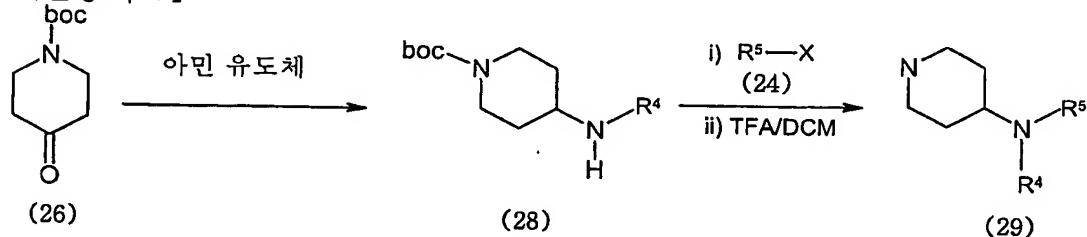
111> 하기 반응식 6은 3번 위치에 이중 치환된 아미노기가 붙은 피롤리딘의 제조 방법을 나타내고 있다. 화합물(20)은 상업적으로 구입이 가능하며 화합물(20)의 아미노기에 cbz 그룹을 도입하고 BOC 그룹을 제거하면 화합물(21)을 제조할 수 있고, 화합물(21)에 대해 환원성 아미노 반응을 수행하여 화합물(23)을 얻을 수 있다. 마지막으로 화합물(23)에 대해 아실화 또는 알킬화 반응을 수행하고 cbz 그룹을 제거하면 화합물(25)와 같은 피롤리딘 화합물을 제조할 수 있다.

<112> 【반응식 6】



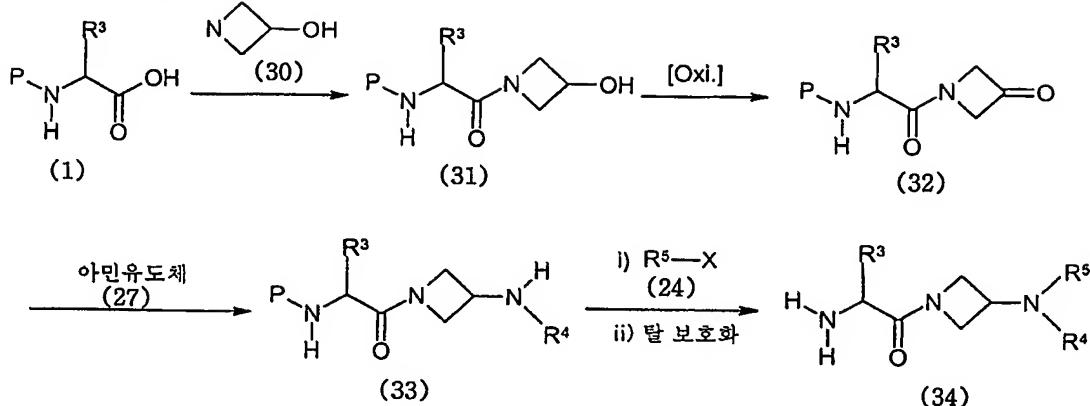
4번 위치에 이중 치환된 아미노 그룹이 도입된 화합물을 얻고자 하는 경우에는 하기 반응식 7의 방법을 이용할 수 있다. 화합물(26)은 상업적으로 구입이 가능하며, 이 화합물에 환원성 아미노화 반응으로 여러 가지 아민 그룹을 도입하여 화합물(28)을 제조할 수 있다. 화합물(28)에 대해 아실화 또는 알킬화 반응과 탈보호화 반응을 수행하면 화합물(29)와 같은 아미노 피페리딘 화합물을 제조할 수 있다.

<113> 【반응식 7】



14> 아제티딘 유도체는 하기 반응식 8의 방법에 따라 제조할 수 있다. 먼저, 보호된 아미노 산 화합물(1)을 아제티딘-4-올과 커플링 반응시킨 후 산화시켜 카보닐 화합물(32)를 제조한다. 카보닐 화합물(32)에 대해 환원성 아미노 반응, 아실화, 및 알킬화 반응을 수행하면 화합물(34)를 얻을 수 있다.

<115> 【반응식 8】



<116> 상기 방법에 있어서 각 단계의 반응은 바람직하게는 반응에 악영향을 끼치지 않는 통상적인 용매 중에서 수행될 수 있으며, 특히 바람직하게는 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 테트라하이드로푸란, 메틸렌클로라이드, 및 클로로포름 중에서 선택된 1종 이상의 용매를 사용할 수 있으나, 단 이들로 제한되는 것은 아니다.

<117> 탈보호화 반응은 염산, 트리플루오로아세트산 등과 같은 강산 존재하에 수행하거나, 트리에틸아민, 피페리딘, 디이소프로필에틸아민(DIPEA) 등과 같은 아민 염기의 존재하에 수행하거나, 수소첨가반응을 사용하여 수행할 수 있다. 구체적인 반응 조건은 문헌(참조: T. W. Green & G. M. Wuts Protective Groups in Organic Synthesis, Chapter 7, pp309-405)에 기재된 내용을 참조할 수 있다.

<118> 또한, 커플링반응에 사용될 수 있는 공지의 커플링제로는 디사이클로헥실카보디이미드(DCC), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드(EDC), 1,1'-디카보닐디이미다졸(CDI) 등의 카보이미드류를 1-하이드록시벤조트리아졸(HOBT) 또는 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸(HOAT)과 혼합된 상태로 사용하거나, 비스-(2-옥소-3-옥사졸리디닐)-포스핀산 클로라이드(BOP-Cl), 디페닐포스포릴아지드(DPPA), N-[디메틸아미노-1H-1,2,3-트리아졸[4,5-b]피리딘-1-일메틸렌]-N-메틸메탄아미늄(HATU) 등을 사용할 수 있으나, 단 이들로 제한되는 것은 아니다.

- <119> 일반적인 혼합물의 분리는 칼럼 크로마토그래피를 사용하고 최종 화합물의 경우 재결정이나 노말 또는 리버스 상태의 HPLC(Waters, Delta Pack, 300x50 mmI.D., C18 5 μ m, 100A)를 통하여 분리할 수 있다. 재결정이나 HPLC를 통해 정제하는 경우, 트리플루오로아세트산염의 형태로 화합물을 얻을 수 있으며, 염산염을 얻고자 하는 경우에는 이온교환 수지를 이용할 수 있다.
- <120> 상기한 본 발명의 방법에 따른 반응이 완결된 후에 생성물은 통상적인 후처리 방법, 예를들면 크로마토그래피, 재결정화 등의 방법에 의해 분리 및 정제할 수 있다.
- <121> 본 발명의 화합물은 멜라노코틴 수용체에 대하여 우수한 항진작용을 나타내므로 본 발명은 또한, 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 유효성분으로서 화학식 1의 화합물을 함유함을 특징으로 하는 멜라노코틴 수용체의 기능항진제 조성물을 제공한다. 특히, 본 발명에 따른 조성물은 비만, 발기부전증, 당뇨병, 및 염증에 대한 예방 및 치료에 우수한 효과를 나타내나 이를 질병에만 제한되는 것은 아니다.
- <122> 본 발명의 화합물을 임상적인 목적으로 투여시에 단일용량 또는 분리용량으로 숙주에게 투여될 총 일일용량은 체중 1kg 당 0.01 내지 10mg의 범위가 바람직하나, 개개 환자에 대한 특이적인 용량 수준은 사용될 특정 화합물, 환자의 체중, 성, 건강상태, 식이, 약제의 투여시간, 투여방법, 배설률, 약제혼합 및 질환의 증증도 등에 따라 변화될 수 있다.
- <123> 본 발명의 화합물은 목적하는 바에 따라 어떠한 경로로도 투여될 수 있다. 주사, 경구 및 비강 투여가 바람직하나, 피부, 복강, 후강 및 직장을 통하여 투여할 수도 있다.
- <124> 주사용 제제, 예를들면 멸균 주사용 수성 또는 유성 혼탁액은 공지된 기술에 따라 적합한 분산제, 습윤제, 또는 혼탁제를 사용하여 제조할 수 있다. 이를 위해 사용될 수 있는 용매

에는 물, 립거액 및 등장성 NaCl 용액이 있으며, 멸균 고정오일도 통상적으로 용매 또는 혼탁 매질로서 사용한다. 모노-, 디-글리세라이드를 포함하여 어떠한 무자극성 고정오일도 이러한 목적으로 사용될 수 있으며, 또한 올레산과 같은 지방산도 주사용 제제에 사용할 수 있다.

:125> 경구투여용 고체투여 형태로는 캡슐제, 정제, 환제, 산제 및 입제가 있으며, 특히 캡슐 제와 정제가 유용하다. 정제 및 환제는 장피제로 제조하는 것이 바람직하다. 고체투여 형태는 본 발명에 따른 화학식 1의 활성화합물을 수크로오즈, 락토오즈, 전분 등과 같은 하나 이상의 불활성 희석제 및 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제, 봉해제, 결합제 등과 같은 담체와 혼합시켜 제조할 수 있다.

126> 상기 반응식, 하기 제조예 및 실시예에서 화합물의 명칭에 사용되는 약어와 용어의 설명은 다음과 같다.

127> Ac: 아세틸

128> Bu: 부틸

29> CBZ(Cbz): 벤질옥시카보닐

30> BOC(Boc): t-부톡시카보닐

31> Fmoc: 9-플루오레닐메톡시카보닐

32> c-Hep: 사이클로헵틸

33> c-Hex: 사이클로헥실

34> c-Pen: 사이클로펜틸

35> DCE: 디클로로에탄

36> DCM: 디클로로메탄

<137> DCC: 디사이클로헥실카보디이미드

<138> Dic: 데카하이드로이소퀴놀린-3-카복시산

<139> DIPEA: 디이소프로필에틸아민

<140> DMAP: 4-디메틸아미노피리딘

<141> DMF: N,N-디메틸포름아미드

<142> EDC: 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드, 염산염

<143> Fmoc 9-플루로레닐메톡시카보닐

<144> Hex: 노르말 헥산

<145> HOBT: 하이드록시벤조트리아졸

<146> iPr: 이소프로필

<147> Ph: 폐닐

<148> Phe: 폐닐알라닌

<49> Pid: 피페리딘

<50> Pip: 피페콜산

<51> Pro: 프롤린

<52> Pyd: 피롤리딘

<53> TEA: 트리에틸아민

<54> TFA: 트리플루오로아세트산

<55> Tic: 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-3-카복시산

<156> 하기 제조예는 본 발명에 따른 실시예 화합물의 합성에 필요한 중간체 제조를 보다 구체적으로 설명한다.

<157> 제조예 1: (3S)-1-Cbz-3-아미노피롤리딘

<158> 단계 A: (3S)-1-Cbz-3-(N-BOC-아미노)피롤리딘

<159> (3S)-3-(N-BOC-아미노)피롤리딘(5.00 g, 26.9 mmol)과 TEA(7.54 mL, 53.8 mmol)를 60 mL의 DCM에 녹인 후 CbzCl(5.50 g, 29.6 mmol)를 상온에서 적가하였다. 반응물을 상온에서 4시간동안 교반시킨 후 포화 암모늄클로라이드 수용액을 넣고 유기물을 DCM과 EtOAc로 추출하였다. 추출해낸 유기 용액을 소금물로 씻어내고 MgSO₄로 건조시킨 후 여과하여 감압 농축하였다. 수득한 잔류물을 칼럼 크로마토그라피 (용리액, EtOAc/n-헥산 = 1/2)로 정제하여 표제화합물(9.06 g, 96.1 %)을 수득하였다.

<160> MS = 321 (M+1)

<161> 단계 B: (3S)-1-Cbz-3-아미노피롤리딘

<162> 단계 A에서 얻은 (3S)-1-Cbz-3-(N-BOC-아미노)피롤리딘(5.26 g, 16.4 mmol)을 EtOAc(50 mL)에 녹이고 EtOAc에 녹인 포화 HC1(15 mL)을 적가하였다. 반응물을 상온에서 30분간 교반한 후 유기 용매를 감압 농축하여 표제화합물의 염산염(4.11g, 98.1 %)을 무색 고체로 수득하였다. 얻어진 화합물은 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

<163> MS = 221 (M+1)

<164> 제조예 2: (3S)-1-Cbz-3-(사이클로헥실아미노)피롤리딘

<165> DCE(50 ml)에 녹인 (3S)-1-Cbz-3-아미노피롤리딘(4.11 g, 16.0 mmol)과 사이클로헥사논에 NaBH(OAc)₃(6.78 g, 32.0 mmol)를 상온에서 적가하였다. 반응물을 상온에서 4시간동안 교반한 후 NaHCO₃ 포화 수용액을 넣고 유기물을 DCM(50 ml X 2)과 EtOAc로 추출하였다. 추출한 유기 용액을 소금물로 씻어낸 후 MgSO₄로 건조하고 여과한 다음 감압 농축하였다. 수득한 잔류물을 칼럼 크로마토그라피(용리액, EtOAc/Hex = 1/2)로 정제하여 표제화합물(4.79 g, 98.1 %)을 수득하였다.

<166> MS = 303 (M+1)

<167> 제조예 3: (3S)-3-[사이클로헥실(이소프로필카보닐)아미노]피롤리딘

<168> 단계 A: (3S)-1-Cbz-3-[사이클로헥실(이소프로필카보닐)아미노]피롤리딘

<169> (3S)-1-Cbz-3-(사이클로헥실아미노)피롤리딘(4.75 g, 15.1 mmol)과 TEA(4.26 ml, 30.2 mmol)를 녹인 DCM(50 ml)에 이소부티릴클로라이드(1.16 ml, 60.3 mmol)를 적가하였다. 반응물을 상온에서 12시간 교반한 후 1N 염산 수용액을 첨가하였다. 유기물을 DCM(50 ml X 2)과 EtOAc(50 ml X 2)로 추출한 후 소금물로 씻어내고 MgSO₄로 건조한 다음 감압 농축하였다. 수득한 잔류물을 칼럼 크로마토그라피(용리액, EtOAc/Hex = 1/3)로 정제하여 표제화합물(5.40 g, 96.7 %)을 수득하였다.

<170> MS = 372 (M+1)

<171> 단계 B: (3S)-3-[사이클로헥실(이소프로필카보닐)아미노]피롤리딘

<172> 단계 A에서 얻은 (3S)-1-cbz-3-[사이클로헥실(이소프로필카보닐)아미노]피롤리딘(5.00 g, 13.4 mmol)을 MeOH(40 ml)에 녹인 후 Pd/C(250 mg)를 적가하였다. 반응물을 수소 조건 하에

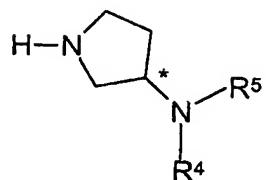
서 4시간 동안 교반한 후 셀라이트로 여과하고 감압 농축하여 오일 형태의 표제화합물(3.14g, 98.5 %)을 수득하였다.

<173> MS = 239 (M+1)

<174> 제조예 4 내지 15:

<175> 아실클로라이드 또는 카보닐 화합물을 제조예 2나 3에서와 동일한 방법으로 반응시켜 하기 화합물들을 수득하였다.

<176>



<177>

제조예 번호	*	R ⁴	R ⁵	MS(M+1)
4	S	피발로일	사이클로헥실	253
5	S	메틸카보닐	사이클로헥실	227
6	S	메탄설포닐	사이클로헥실	247
7	S	디메틸카바모일	사이클로헥실	240
8	S	이소부티릴	사이클로헥실	225
9	S	이소부티릴	사이클로헵틸	253
10	S	이소부티릴	이소프로필	199
11	S	이소부티릴	사이클로헥산메틸	253
12	R	이소부티릴	사이클로헥실	238
13	R	피발로일	사이클로헥실	253
14	R	디메틸카바모일	사이클로헥실	240
15	R	이소부티릴	사이클로펜틸	225

<78> 제조예 16: 메틸 2-[(3S)-3-피롤리디닐(사이클로헥실)아미노]아세테이트

<79> 단계 A: 메틸 2-[(3S)-1-Cbz-3-피롤리디닐(사이클로헥실)아미노]아세테이트

- 80> NaH(60 % in mineral oil, 52.0 mg, 1.30 mmol)를 가지달린 등근 플라스크에 넣고 질소 치환을 한 후 THF(10 ml)를 첨가하였다. 제조예 2에서 얻은 (3S)-1-Cbz-3-(사이클로헥실아미노)피롤리딘(302 mg, 1.00 mmol)를 THF에 녹여 0°C에서 천천히 적가하였다. 30분 후에 메틸 브로모아세테이트를 적가하였다. 반응이 종결된 후 물을 넣고 EtOAc로 추출한 후 유기층을 MgSO₄로 건조시키고 감압 농축하였다. 수득한 잔류물을 칼럼 크로마토그라피(용리액, EtOAc/Hex = 1/2)로 정제하여 표제화합물(227 mg, 90.0 %)을 수득하였다.
- 181> MS = 255 (M+1)
- 182> 단계 B: 메틸 2-[(3S)-3-피롤리디닐(사이클로헥실)아미노]아세테이트
- 183> 단계 A에서 얻은 메틸 2-[(3S)-1-Cbz-3-피롤리디닐(사이클로헥실)아미노]아세테이트를 제조예 3의 단계 B에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.
- 184> MS = 241 (M+1)
- 185> 제조예 17: (3S)-1-벤질-3-[(2,4-디플루오로페닐)아미노]피롤리딘
- 186> (3S)-1-벤질-3-아미노피롤리딘(0.20 g, 1.1 mmol), 트리스-(2,4-디플루오로페닐)비스무트(0.64 g, 1.2 mmol), 및 TEA(0.280 ml, 2 mmol)를 DCM(5 ml)에 녹이고 Cu(OAc)₂(0.21 g, 1.2 mmol)를 첨가한 다음 상온에서 24시간 교반하였다. 반응이 종결된 후 칼럼 크로마토그라피(용리액, MeOH/CHCl₃ = 1/25)로 정제하여 표제화합물(150 mg, 46.0 %)을 수득하였다.
- 187> MS = 288 (M+1)

- <188> 제조예 18: (3S)-1-벤질-3-[이소부티릴(2,4-디플루오로페닐)아미노]피롤리딘
- <189> (3S)-1-벤질-3-[(2,4-디플루오로페닐)아미노]피롤리딘(150 mg, 0.52 mmol)과 DMAP(6 mg, 0.05 mmol)를 피리딘(7 ml)에 녹인 후 이소부티릴클로라이드(0.16 ml, 1.5 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 반응물을 60°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후 탄산수소나트륨 수용액으로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 추출한 유기용액을 감압농축한 다음, 칼럼 크로마토그라피(용리액, MeOH/CHCl₃ = 1/25)로 정제하여 표제화합물(160 mg, 86.0 %)을 수득하였다.
- <190> MS = 358 (M+1)
- <191> 제조예 19: (3S)-3-[(이소부티릴(2,4-디플루오로페닐)아미노]피롤리딘
- <192> (3S)-1-벤질-3-[(이소부티릴(2,4-디플루오로페닐)아미노]피롤리딘을 1N 염산과 에탄올 수용액에 녹인 후 Pd/C를 첨가하였다. 반응물을 수소 조건하에 상온에서 3일동안 교반하였다. 반응이 종결된 후 셀라이트로 여과하고 감압 농축하였다. 반응물을 EtOAc에 녹여 무색 프리즘 형태의 결정(99 mg, 73 %)을 수득하였다.
- <193> MS = 268 (M+1)
- <94> 제조예 20: (2R)-N-메탄설포닐-(4-클로로페닐)알라닌
- <95> 단계 A: (2R)-N-메탄설포닐-(4-클로로페닐)알라닌 메틸에스테르
- <96> (2R)-4-클로로페닐알라닌 메틸에스테르(213 mg, 1.00 mmol)을 DCM(5 ml)에 녹이고 TEA(280 μl, 2.00 mmol)를 적가한 다음, 메탄설포닐클로라이드(100 μl, 1.3 mmol)를 0°C에서 적가하였다. 30분 후에 감압 증류하여 DCM을 제거하고 EtOAc로 희석시킨 후 1N HCl로 씻어주

었다. 추출된 유기용액을 MgSO₄로 건조시킨 후 감압 농축하고 칼럼 크로마토그라피(용리액, MeOH/CHCl₃ = 1/25)로 정제하여 표제화합물(280 mg, 96.1 %)을 수득하였다.

<197> MS = 292 (M+1)

<198> 단계 B: (2R)-N-메탄설포닐-(4-클로로페닐)알라닌

<199> 단계 A에서 얻은 (2R)-N-메탄설포닐-(4-클로로페닐)알라닌 메틸에스테르를 물/메탄올(5 ml, 1/1)에 녹인 후 LiOH(70.0 mg, 2.00 mmol)를 적가하였다. 반응물을 상온에서 3시간 동안 교반한 후 반응 용액을 감압 농축하고 1N HCl 수용액으로 희석한 다음 EtOAc로 유기물을 추출하였다. 추출한 유기 용액을 감압 농축하여 표제화합물(179 mg, 94.3 %)을 수득하였다.

200> MS = 277 (M+1)

>201> 제조예 21: (2R)-N-아세틸-(4-클로로벤질)알라닌

>202> (2R)-4-클로로페닐알라닌 메틸에스테르와 아세트산 무수물을 제조예 20에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

>203> MS = 278 (M+1)

04> 제조예 22: (2R)-N-[(N,N-디메틸)카바모일]-(4-클로로벤질)알라닌

05> (2R)-4-클로로페닐알라닌 메틸에스테르와 클로로디메틸카바메이트를 제조예 20에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

06> MS = 278 (M+1)

<207> 제조예 23: (2R)-N-BOC-프롤린알

<208> 단계 A: (2R)-N-BOC-프롤린 에틸티오에스테르

<209> DCC(2.55 g, 12.4 mmol), DMAP(100 mg), 및 EtSH(0.71 g, 11.1 mmol)를 DCM에 녹이고 DCM(30 ml)에 녹인 (2R)-N-BOC-프롤린(3.00 g, 9.52 mmol)을 적가하였다. 반응물을 30분 동안 상온에서 교반한 후 침전물은 셀라이트로 여과하였다. 남은 여과액을 MgSO₄로 건조시키고 감압 농축하였다. 수득된 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(용리액: EtOAc/Hex = 1/4)로 정제하여 표 표제화합물(2.34 g, 95.2 %)을 수득하였다.

210> MS = 260 (M+1)

211> 단계 B: (2R)-N-BOC-프롤린알

212> 단계 A에서 얻은 (2R)-N-BOC-프롤린 에틸티오에스테르를 아세톤에 녹이고 트리에틸실란(5.39 g, 46.3 mmol)과 Pd/C(100 mg)를 0°C에서 적가하였다. 기포발생이 멈추면 반응물의 온도를 상온으로 올리고 30분 정도 더 교반하였다. 반응이 종결되면 셀라이트로 여과하고 여액을 감압 농축하였다. 수득된 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(용리액: EtOAc/Hex = 1/2)로 정제하여 표 표제화합물(1.43g, 93.2 %)을 수득하였다.

13> MS = 200 (M+1)

14> 제조예 24: (2R)-N-메틸-프롤린알

15> 단계 A:(2R)-N-메틸-프롤린 메틸에스테르

6> (2R)-프롤린 메틸에스테르(1.20 g, 10.0 mmol)를 DMF(30 ml)에 녹이고 포르말린(37% in water, 1.12 ml, 15.0 mmol)을 적가한 다음 NaBH(OAc)₃(4.20 g, 20.0 mmol)를 적가하였다. 반

용이 종결되었을 때 반응물을 감압 농축하고, 잔류물을 NaHCO_3 (30 ml)로 희석시키고 EtOAc 로 추출하였다. 추출한 유기용액을 MgSO_4 로 건조시키고 감압 농축한 다음 수득된 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(용리액, $\text{EtOAc}/\text{Hex} = 4/1$)로 정제하여 표제화합물을(1.33g, 93.0 %)을 수득하였다.

:217> MS = 144 ($M+1$)

:218> 단계 B: (2R)-N-메틸-프롤린알

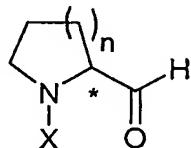
:219> 단계 A에서 얻은 메틸 (2R)-N-메틸-프롤린 메틸에스테르를 제조예 20의 단계 B 및 제조 예 23의 단계 B에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

:220> MS = 114 ($M+1$)

:221> 제조예 25-33:

:222> 여러 가지 아미노산 유도체를 제조예 23 및 24에서와 동일한 방법으로 반응시켜 다음과 같은 화합물을 수득하였다.

:23>



:24>

제조예	X	n	*	MS($M+1$)
25	메틸	1	S	114
26	아세틸	1	R	142
27	메탄설포닐	1	R	178
28	디메틸카바모일	1	R	171
29	n-부틸	1	R	156
30	메틸	2	S	128
31	메틸	2	R	128
32	아세틸	2	R	156
33	메탄설포닐	2	R	192

<225> 제조예 34: 1-BOC-2-아지리딘카복실산

<226> 단계 A: 메틸 1-벤질-2-아지리딘카복실레이트

<227> 메틸 2,3-디브로모프로파올레이트(92.50 g, 10.0 mmol)와 K_2CO_3 (4.10 g, 30.0 mmol)를 녹인 아세토니트릴(30 ml) 용액에 벤질아민(1.20 ml, 11 mmol)을 적가하였다. 반응물을 상온에서 4시간 교반한 후 포화 암모늄클로라이드 수용액으로 반응을 종결시켰다. 유기물을 EtOAc로 추출해낸 다음 $MgSO_4$ 로 건조시키고 감압 농축하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(용리액: EtOAc/Hex = 2/1)로 정제하여 표제화합물(1.62g, 85.0 %)을 수득하였다.

228> MS = 192(M+1)

229> 단계 B: 메틸 1-BOC-2-아지리딘카복실레이트

<230> 단계 A에서 얻은 메틸 1-벤질-2-아지리딘카복실레이트(1.00 g, 5.23 mmol)와 디-t-부틸 디카보네이트(1.34g, 5.75 mmol)를 메탄올(20 ml)에 녹인 후 Pd/C(300 mg)를 적가하였다. 반응물을 수소 조건으로 바꾼 다음 상온에서 24시간 교반하였다. 반응이 종결되었을 때 셀라이트로 여과하고 여액을 감압 농축하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(용리액: EtOAc/Hex = 2/1)로 정제하여 표제화합물(985 mg, 91.0 %)을 수득하였다.

<31> MS = 202(M+1)

<32> 단계 C: 1-BOC-아지리딘-2-카복실산

<33> 단계 B에서 얻은 메틸 1-BOC-2-아지리딘카복실레이트를 제조예 20의 단계 B에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

<34> MS = 188(M+1)

<235> 제조예 35: 1-BOC-아지리딘-2-카복시알데히드

<236> 1-BOC-아지리딘-2-카복실산을 제조예 23에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

<237> MS = 172(M+1)

238> 제조예 36: 1-BOC-4-피페리디논

239> 4-피페리디논(10 g, 100 mmol)과 TEA(28.0 mL, 20 mmol)를 녹인 DCM(2.00 L) 용액에 디-t-부틸디카보네이트(30 g, 150 mmol)를 적가하고 반응물을 상온에서 4시간동안 교반하였다. 반응이 종결된 후 반응액을 감압 농축하고 1N 염산(500 mL) 을 적가하였다. 유기물을 EtOAc로 추출해낸 다음 MgSO₄로 건조하고 감압 농축하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(용리액: EtOAc/Hex = 1/15)로 정제하여 표제화합물(19.1 g, 96.5 %)을 수득하였다.

<40> MS = 200(M+1)

41> 제조예 37: 1-BOC-4-(사이클로헥실아미노)피페리딘

42> 제조예 36에서 얻은 1-BOC-4-피페리디논을 제조예 2에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

<43> MS = 183(M+1)

<44> 제조예 38: 4-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피페리딘

<245> 단계 A: 1-BOC-4-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피페리딘

<246> 제조예 37에서 얻은 1-BOC-4-(사이클로헥실아미노)피페리딘을 제조예 3의 단계 A에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

<247> MS = 353(M+1)

<248> 단계 B: 4-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피페리딘

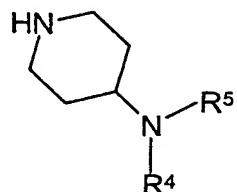
<249> 단계 A에서 얻은 1-BOC-4-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피페리딘을 DCM에 녹이고 TFA를 적가한 후 반응물을 상온에서 30분간 교반하였다. 반응이 종결된 후 반응액을 감압 농축하여 표제화합물을 수득하였다.

250> MS = 253(M+1)

<251> 제조예 39-50:

<252> 1-BOC-4-피페리디논 또는 1-BOC-4-(사이클로헥실아미노)피페리딘을 제조예 37 또는 38에서와 동일한 방법으로 반응시켜 다음과 같은 화합물을 수득하였다.

<253>



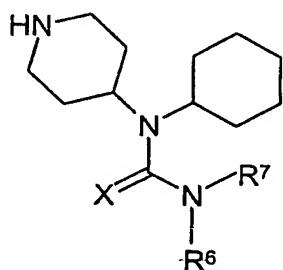
<254>

제조예	R ⁴	R ⁵	MS(M+1)
39	파발로일	c-헥실	266
40	메틸카복실릴	c-헥실	241
41	메탄설포닐	c-헥실	271
42	디메틸카바모일	c-헥실	254
43	에틸	c-헥실	210
44	이소부틸	c-헥실	238
45	이소부티릴	c-펜틸	238
46	이소부티릴	c-헵틸	266
47	이소부티릴	이소프로필	212
48	이소부티릴	(c-헥실)메틸	266
49	이소부티릴	이소부틸	226
50	디메틸카바모일	2-메틸-c-헥실	266

- 255> 제조예 51: 4-[사이클로헥실(N-이소프로필카바모일)아미노]피페리딘
- 256> 단계 A: 1-BOC-4-[사이클로헥실(N-이소프로필카바모일)아미노]피페리딘
- 257> 1-BOC-4-(사이클로헥실아미노)피페리딘(282 mg, 1.00 mmol)을 DCM(3 ml)에 녹이고 이소프로필 이소시아네이트(108 μ l, 1.10 mmol)를 적가하였다. 반응물을 상온에서 30분간 교반한 후 반응액을 감압 농축하고 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(용리액: EtOAc/Hex = 1/5)로 정제하여 표제화합물(354 mg, 94.0 %)을 수득하였다.
- 258> MS = 368(M+1)
- 259> 단계 B: 4-[사이클로헥실(N-이소프로필카바모일)아미노]피페리딘
- 260> 1-BOC-4-[사이클로헥실(N-이소프로필카바모일)아미노]피페리딘을 제조예 38의 단계 B에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.
- 261> MS = 268(M+1)
- 262> 제조예 52: 4-[사이클로헥실(N-메틸-N-이소프로필카바모일)아미노]피페리딘

- <263> 단계 A: 1-BOC-4-[사이클로헥실(N-메틸-N-이소프로필카바모일)아미노]피페리딘
- <264> 1-BOC-4-[사이클로헥실(N-이소프로필카바모일)아미노]피페리딘을 제조예 16의 단계 A에
서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.
- <265> MS = 382(M+1)
- <266> 단계 B: 4-[사이클로헥실(N-메틸-N-이소프로필카바모일)아미노]피페리딘
- <267> 단계 A에서 얻은 1-BOC-4-[사이클로헥실(N-메틸-N-이소프로필카바모일)아미노]피페리딘
을 제조예 38의 단계 B에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.
- <268> MS = 282(M+1)
- 269> 제조예 53-58:
- 270> 1-BOC-4-(사이클로헥실아미노)피페리딘과 이소시아네이트 또는 이소티오시아네이트를 제
조예 51 또는 52에서와 동일한 방법으로 반응시켜 다음과 같은 화합물을 수득하였다.

<271>



<272>

제조예	X	R ⁶	R ⁷	MS(M+1)
53	O	H	n-부틸	281
54	O	H	c-헥실	307
55	O	H	페닐	301
56	O	메틸	n-부틸	295
57	S	H	에틸	275
58	S	메틸	에틸	289

- <273> 제조예 59: 메틸 2-[사이클로헥실(4-피페리디닐)아미노]아세테이트
- <274> 단계 A: 메틸 2-[사이클로헥실(1-BOC-4-피페리디닐)아미노]아세테이트
- <275> 1-BOC-4-(사이클로헥실아미노)피페리딘을 제조예 16의 단계 A에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.
- <276> MS = 355(M+1)
- <277> 단계 B: 메틸 2-[사이클로헥실(4-피페리디닐)아미노]아세테이트
- <278> 단계 A에서 수득한 메틸 2-[사이클로헥실(1-BOC-4-피페리디닐)아미노]아세테이트를 제조예 38의 단계 B에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.
- <279> MS = 255(M+1)
- <280> 제조예 60: 1-(4-피페리디닐)-2-(디메틸카바모일)-4,5,6,7-테트라하이드로인돌린
- <281> 단계 A: 1-BOC-4,5,6,7-테트라하이드로인돌린-2-카복실산
- <282> 4,5,6,7-테트라하이드로인돌린-2-카복실산(324 mg, 2 mmol)에 1N 수산화나트륨 수용액(4 ml)을 넣고 디-t-부틸디카보네이트(452 mg, 2.2 mmol)를 적가한 후 반응물을 상온에서 4시간동안 교반하였다. 반응이 종결되면 1N 염산으로 산성화시킨후 유기물을 EtOAc로 추출하였다. 추출한 유기용액을 MgSO₄로 건조하고 감압 농축하여 표제화합물을 수득하였다.
- <283> MS = 270(M+1)
- <284> 단계 B: 1-BOC-2-(디메틸카바모일)-4,5,6,7-테트라하이드로인돌린
- <285> 단계 A에서 수득한 1-BOC-4,5,6,7-테트라하이드로인돌린-2-카복실산(270 mg, 1 mmol)을 DMF에 녹이고 EDC(220 mg, 1.3 mmol), HOBT(190 mg, 1.5 mmol), TEA(280 ml, 2mmol), 및 디메

틸아민(2 ml, 1N THF 용액)을 차례로 적가한 후 반응물을 상온에서 12시간 교반하였다. 반응이 종결되면 반응액을 감압 농축하고 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 희석한 다음 유기물은 EtOAc로 추출하였다. 추출된 용액을 물과 1N 염산으로 씻고 MgSO₄로 건조한 후 감압 농축하였다. 수득된 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(용리액: EtOAc/Hex = 1/3)로 정제하여 표제화합물(279 mg, 94.0 %)을 수득하였다.

:286> MS = 297(M+1)

:287> 단계 C: 2-(디메틸카바모일)-4,5,6,7-테트라하이드로인돌린

:288> 단계 B에서 수득한 1-BOC-2-(디메틸카바모일)-4,5,6,7-테트라하이드로인돌린을 제조예 38의 단계 B에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

:289> MS = 197(M+1)

:290> 단계 D: 1-(1-BOC-4-피페리디닐)-2-(디메틸카바모일)-4,5,6,7-테트라하이드로인돌린

:291> 단계 C에서 수득한 2-(디메틸카바모일)-4,5,6,7-테트라하이드로인돌린을 제조예 2에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

:292> MS = 378(M+1)

:293> 단계 E: 1-(4-피페리디닐)-2-(디메틸카바모일)-4,5,6,7-테트라하이드로인돌린

:294> 단계 D에서 수득한 1-(1-BOC-4-피페리디닐)-2-(디메틸카바모일)-4,5,6,7-테트라하이드로인돌린을 제조예 38의 단계 B에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

:295> MS = 278(M+1)

:296> 제조예 61: 1-(4-피페리디닐)-2-(디메틸카바모일)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린

- <297> 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 제조예 60에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.
- <298> MS = 294(M+1)
- <299> 제조예 62: 1-(4-피페리디닐)-2-(디메틸카바모일)-4,5,6,7-테트라하이드로인돌
- <300> 4,5,6,7-테트라하이드로인돌-2-카복실산을 제조예 60에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.
- <301> MS = 276(M+1)
- <302> 제조예 63: 4-[이소부티릴(2-플루오로페닐)아미노]피페리딘
- <303> 단계 A: 1-BOC-4-[(2-플루오로페닐)아미노]피페리딘
- <304> 1-BOC-4-피페리디논(1.00 g, 5.02 mmol)을 DCE(20 mL)에 녹이고 아세트산(0.29 mL, 5.1 mmol)과 2-플루오로아닐린(0.56 g, 5.0 mmol)을 적가한 후 NaBH(OAc)₃(3.2 g, 15 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 상온에서 24시간 교반시킨 후 포화 탄산수소나트륨 수용액을 천천히 첨가하고 유기물을 클로로포름으로 추출한 다음 소듐설페이트로 건조하였다. 남은 유기 용액을 감압 농축하고 수득한 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(용리액: EtOAc/Hex = 2/15)로 정제하여 표제화합물(1.09 g, 74.0 %)을 수득하였다.
- <05> MS = 295(M+1)
- <06> 단계 B: 1-BOC-4-[이소부티릴(2-플루오로페닐)아미노]피페리딘

- <307> 단계 A에서 수득한 1-BOC-4-[2-(플루오로페닐)아미노]피페리딘(0.81 g, 2.8 mmol)을 녹인 THF(15 ml) 용액에 NaH(0.14 g, 60% 미네랄 오일, 3.5 mmol)를 적가하였다. 반응물을 상온에서 30분간 교반한 후 이소부티릴클로라이드(0.35 ml, 3.3 mmol)를 적가하고 반응물을 22시간 동안 가열하였다. 반응이 종결되었을 때 차가운 물을 넣고 유기물을 EtOAc로 추출한 후 소금물로 씻어내고 소듐설페이트로 건조하고 여과하고 감압농축하였다. 수득한 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(용리액: EtOAc/Hex = 1/3)로 정제하여 표제화합물(0.61 g, 61 %)을 수득하였다.
- 308> MS = 365(M+1)
- 309> 단계 C: 4-[이소부티릴(2-플루오로페닐)아미노]피페리딘
- 310> 단계 B에서 얻은 1-BOC-4-[이소부티릴(2-플루오로페닐)아미노]피페리딘(0.60 g, 1.6 mmol)을 에탄올(10 ml)에 녹인 후 4M 염산 1,4-디옥세인 용액(4 ml)을 적가하고 상온에서 3시간동안 교반하였다. 반응이 종결된 후 반응물을 감압 농축하여 염산염 형태의 표제화합물(0.49 g, 정량적)을 수득하였다.
- 11> MS = 365(M+1)
- 12> 제조예 64: (2R)-2-(BOC-아미노)-N-(3-하이드록시-아제티딘-1-일)-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드
- 13> (2R)-1-BOC-(4-클로로페닐)알라닌과 3-하이드록시아제티딘(Syn. Lett., 1991, 783.)을 제조예 60의 단계 B에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.
- 4> MS = 355(M+1)

<315> 제조예 65: (2R)-2-(BOC-아미노)-N-(3-옥소-아제티딘-1-일)-3-(4-클로로페닐)프로피온
아미드

<316> 50 ml 용량의 가지 달린 둥근 플라스크에 (2R)-2-(BOC-아미노)-N-(3-하이드록시-아제티
딘-1-일)-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드(3.54 g, 10 mmol)를 넣고 질소 치환을 한 후 DCM(30
ml)과 옥살릴 클로라이드(872 μ l, 10 mmol)를 적가하였다. 반응물을 -78°C로 낮추고 DMSO(709
 μ l, 10 mmol)를 적가한 후 반응온도가 -50°C를 넘지 않게 하면서 3시간 동안 교반하였다. 반응
이 종결되면 TEA를 넣고 반응 온도를 상온으로 올렸다. 포화 암모늄클로라이드 수용액을 넣고
유기물을 EtOAc로 추출하고 추출한 용액은 MgSO₄로 건조한 후 여과하여 감압 농축하였다. 수
득한 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(용리액: EtOAc/Hex = 1/3)로 정제하여 표제화합물(2.88 g,
84 %)을 수득하였다.

317> MS = 353(M+1)

318> 제조예 66: (2R)-2-(BOC-아미노)-N-[3-(사이클로헥실아미노)아제티딘-1-일]-3-(4-클로
로페닐)프로피온아미드

319> 제조예 65에서 얻은 (2R)-2-(BOC-아미노)-N-(3-옥소-아제티딘-1-일)-3-(4-클로로페닐)프
로피온아미드와 사이클로헥실아민을 제조예 2에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을
수득하였다.

20> MS = 437(M+1)

<321> 제조예 67: (2R)-2-(BOC-아미노)-N-{[3-사이클로헥실]이소부티릴}아미노]아제티딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드

<322> 제조예 66에서 얻은

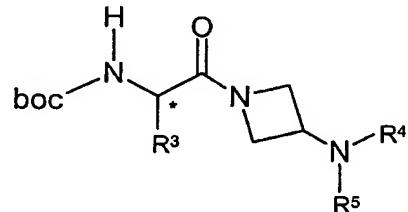
(2R)-2-(BOC-아미노)-N-[3-(사이클로헥실아미노)아제티딘-1-일]-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드와 이소부티릴클로라이드를 제조예 3의 단계 A에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

323> MS = 507(M+1)

324> 제조예 68-77:

325> 제조예 64에서 수득한 (2R)-2-(BOC-아미노)-N-(3-하이드록시-아제티딘-1-일)-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드로부터 제조예 65 및 67에서와 동일한 방법으로 반응시켜 다음과 같은 화합물을 수득하였다.

326>



<327>

제조예	R ³	*	R ⁴	R ⁵	MS(M+1)
64	4-클로로벤질	R	피발로일	c-헥실	520
65	4-클로로벤질	R	메틸카복실릴	c-헥실	494
66	4-클로로벤질	R	메탄설포닐	c-헥실	515
67	4-클로로벤질	R	디메틸카바모일	c-헥실	507
68	4-클로로벤질	R	이소부티릴	c-펜틸	492
69	4-클로로벤질	R	이소부티릴	c-헵틸	520
70	4-클로로벤질	R	이소부티릴	이소프로필	466
71	4-클로로벤질	R	이소부티릴	이소부틸	480
72	4-클로로벤질	R	이소부티릴	(c-헥실)메틸	520
73	4-클로로벤질	R	이소부티릴	2-메틸-c-헥실	520
74	벤질	R	이소부티릴	c-헥실	472
75	벤질	R	이소부티릴	c-헥실	486
76	벤질	R	피발로일	c-헥실	500
77	(c-헥실)메틸	R	이소부티릴	c-헥실	478

328>

제조예 78: (2R)-2-(BOC-아미노)-N-[3-[사이클로헥실(메톡시카보닐)아미노]아제티딘-1-일]-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드

329>

제조예 66에서 수득한

(2R)-2-(BOC-아미노)-N-[3-(사이클로헥실아미노)아제티딘-1-일]-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드와 메틸 브로모아세테이트를 제조예 16의 단계 A에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

330>

MS[M+1] = 508(M+1)

31>

본 발명에 따른 화합물은 하기 실시예에 의거하여 보다 구체적으로 설명된다. 그러나 이들 실시예는 본 발명에 대한 이해를 돋기위한 것일 뿐, 어떤 의미로든 본 발명의 범위가 이를 한정되는 것은 아니다.

<332> 실시 예 1:

(2R)-2-아미노-N-{(3R)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)
프로피온아미드 TFA 염

<333> 단계 A: (2R)-2-(BOC-아미노)-N-{(3R)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-
일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드

<334> 3(S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘(HCl salt, 917 mg, 3.30 mmol)을
DMF(30 ml)에 녹이고 DIPEA(1.15 ml, 6.70 mmol)를 적가하여 용액을 염기화시킨 후
(2R)-N-BOC-(4-클로로페닐)알라닌(1.00 mg, 3.30 mmol), HOBT(668 mg, 5.00 mmol), 및 EDC(845
mg, 4.30 mmol)를 차례로 적가하였다. 반응물을 상온에서 12시간 교반한 후 용액을 감압 농축
하였다. 잔류물을 EtOAc를 넣어 희석시키고 포화 탄산수소나트륨 수용액과 물, 1N 염산으로 셧
어주었다. 남은 유기용액을 MgSO₄로 건조하고 감압 농축한 후 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(
용리액: EtOAc:Hex = 1/2)로 정제하여 표제화합물(1.58 g, 93.9 %)을 수득하였다.

<335> MS[M+H] = 520(M+1)

<336> 단계 B:

(2R)-2-아미노-N-{(3R)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)
프로피온아미드 TFA 염

<337> 단계 A에서 수득한 (2R)-2-(BOC-아미노)-N-{(3R)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피
롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드(1.00 g, 1.93 mmol)를 DCM(7 ml)에 녹이고
TFA(7 ml)를 적가하였다. 반응물을 상온에서 1시간 교반한 후 감압 농축하였다. 잔류물을 HPLC
로 정제하여 표제화합물(979 mg, 95.1 %)을 수득하였다.

<338> MS[M+1] = 420(M+H)

<339> 실시 예 2: (2R)-2-[((2R)-피롤리딘-2-일)카보닐]아미노-N-((3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일)-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드 2TFA 염

<340> 단계 A: (2R)-2-[((2R)-(1-BOC-피롤리딘)-2-일)카보닐]아미노-N-((3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일)-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드

<341> 실시 예 1에서 수득한 (2R)-2-아미노-N-((3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일)-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드 TFA 염(100 mg, 0.188 mmol)을 DMF(3 mL)에 녹인 용액에 DIPEA(66.1 mL, 0.381 mmol)를 적가하여 염기화시키고 (2R)-N-BOC-프롤린(40.9 mg, 0.190 mmol), HOBT(43.6 mg, 0.322 mmol), 및 EDC(48.7 mg, 0.252 mmol)를 차례로 첨가하였다. 반응물을 상온에서 12시간 교반한 후 감압 농축하고 EtOAc로 희석시킨 다음 포화 탄산수소나트륨 수용액과 1N 염산 수용액으로 쟁어내었다. 남은 유기 용액을 MgSO₄로 건조하고 감압 농축한 후 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(용리액: EtOAc:Hex = 2/1)로 정제하여 표제화합물(107 mg, 90.8 %)을 수득하였다.

<42> MS[M+H] = 617(M+1)

<43> 단계 B: (2R)-2-[((2R)-피롤리딘-2-일)카보닐]아미노-N-((3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일)-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드 2TFA 염

<44> 단계 A에서 얻은 (2R)-2-[((2R)-(1-BOC-피롤리딘)-2-일)카보닐]아미노-N-((3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일)-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드(50.0 mg, 0.081 mmol)를 DCM(2 mL)에 녹인 용액에 TFA(2 mL)를 적가 하였다. 반응물을 상온에서 30분 동안 교

반한 후 감압 농축하고 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제화합물(50.0 mg, 98.2 %)을 수득하였다.

<345> MS[M+H] = 517(M+1)

<346> 실시 예 3: (2R)-2-[((2R)-피롤리딘-2-일)메틸]아미노-N-((3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일)-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드 2TFA 염

347> 단계 A: (2R)-2-[((2R)-1-BOC-피롤리딘-2-일)메틸]아미노-N-((3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일)-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드

348> 실시 예 1에서 얻은

(2R)-2-아미노-N-((3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일)-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드 TFA 염(100 mg, 0.188 mmol)과 (2R)-(1-BOC-2-피롤리디닐)카복시알데히드(39.6 mg, 0.2 mmol)를 DCE(3 ml)에 녹이고 NaBH(OAc)₃(96 mg, 4 mmol)를 천천히 적가한 후 반응물을 상온에서 4시간동안 교반하였다. 포화 탄산수소나트륨 수용액을 반응물에 넣고 반응을 종결시킨 후 유기물을 DCM과 EtOAc로 추출하였다. 유기용액을 MgSO₄로 건조하고 여과한 후 감압 농축하고 잔류물을 칼럼 크로마토 그래피(용리액: DCM/MeOH = 9/1)로 정제하여 표제화합물(107 mg, 90.8 %)을 수득하였다.

49> MS[M+H] = 603(M+1)

50> 단계 B:

(2R)-2-[((2R)-피롤리딘-2-일)메틸]아미노-N-((3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일)-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드 2TFA 염

<351> 단계 A에서 수득한 (2R)-2-[((2R)-1-BOC-피롤리딘-2-일)메틸]아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드(50 mg, 0.0831 mmol)를 DCM(2 mL)에 녹이고 TFA(2 mL)를 적가한 후 반응물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 농축하고 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제화합물(58.8 mg, 97.1 %)을 수득하였다.

<352> MS[M+H] = 517(M+1)

<353> 실시 예 4: (2R)-2-{메틸[((2R)-피롤리딘-2-일)메틸]}아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드 2TFA 염

<354> 실시 예 3의 단계 B에서 수득한 (2R)-2-[((2R)-피롤리딘-2-일)메틸]아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드와 포르말린을 이용하여 실시 예 3에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

<355> MS[M+H] = 531(M+1)

<356> 실시 예 5: (2R)-(2-디메틸)아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드 2TFA 염

<357> 실시 예 1에서 수득한 (2R)-2-아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드 TFA 염과 포르말린을 이용하여 실시 예 3에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

<358> MS[M+H] = 449(M+1)

<359>

실시예 6:

(2R)-2-[1-(메틸)아제티딘-3-일]아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드 2TFA 염

<360>

단계 A: (2R)-2-[1-(BOC)아제티딘-3-일]아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드

<361>

실시예 1에서 수득한 (2R)-2-아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드 TFA 염과 BOC-3-옥소-아제티딘을 이용하여 실시예 3의 단계 A에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

<362>

$MS[M+H] = 575(M+1)$

<363>

단계 B: (2R)-2-{Fmoc[1-(BOC)아제티딘-3-일]}아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드

<364>

단계 A에서 수득한 (2R)-2-[1-(BOC)아제티딘-3-일]아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드를 제조예 1의 단계 A에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

<365>

$MS[M+H] = 797(M+1)$

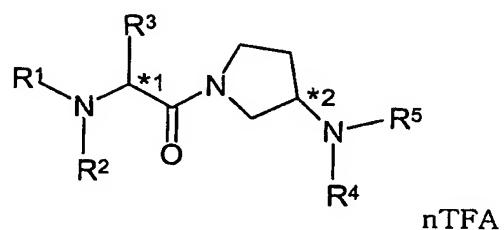
<366>

단계 C: (2R)-2-[Fmoc(아제티딘-3-일)]아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드 TFA 염

- <367> 단계 B에서 수득한 (2R)-2-{Fmoc[1-(BOC)아제티딘-3-일]}아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드를 실시예 1의 단계 B에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.
- <368> MS[M+H] = 697(M+1)
- <369> 단계 D: (2R)-2-{Fmoc[1-(메틸)아제티딘-3-일]}아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드
- <370> 단계 C에서 수득한 (2R)-2-[Fmoc(아제티딘-3-일)]아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드 TFA 염을 실시예 3의 단계 A에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.
- <371> MS[M+H] = 711(M+1)
- <372> 단계 E: (2R)-2-[1-(메틸)아제티딘-3-일]아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드 2TFA 염
- <373> 단계 D에서 수득한 (2R)-2-{Fmoc[1-(메틸)아제티딘-3-일]}아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드(71.1 mg, 1 mmol)를 50% 피페리딘-DMF(2 ml) 용액에 녹이고 상온에서 30분간 교반하였다. 반응이 종결되면 용액을 감압 증류하여 DMF를 제거하고 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제화합물(52 mg, 73.5 %)을 수득하였다.
- <374> MS[M+H] = 489(M+1)
- <375> 실시 예 7-190:

<376> 하기 표에 서술된 실시예 화합물들은 전술한 제조예에서 합성된 피롤리딘, 피페리딘, 또는 아제티딘 유도체로부터 실시예 1 내지 6에서와 동일한 방법으로 반응을 수행하여 수득하였다.

<377>



1020030079799

출력 일자: 2004/10/14

<378>

실시예	R ¹	R ²	R ³	*1	R ⁴	*2	R ⁵	n	MS(M+1)
7	H	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	피발로일	1	434
8	H	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	메톡시 카보닐	1	408
9	H	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	디메틸 카바모일	1	421
10	H	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	메탄설포닐	1	428
11	H	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	메톡시카보닐 -CH ₂	1	422
12	H	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	솔폰아미드	1	429
13	H	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	Gly	2	409
14	H	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	디메틸카바모일 -CH ₂	2	435
15	H	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	메탄설포닐-CH ₂	1	442
16	H	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	R	이소부티릴	1	420
17	H	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	R	피발로일	1	434
18	H	H	4-클로로벤질	R	c-펜틸	S	이소부티릴	1	406
19	H	H	4-클로로벤질	R	c-헵틸	S	이소부티릴	11	434
20	H	H	4-클로로벤질	R	이소프로필	S	이소부티릴	11	480
21	H	H	4-클로로벤질	R	(c-헥실)메틸	S	이소부티릴	1	434
22	H	H	4-클로로벤질	R	4,4-(Me) ₂ -c- 헥실	S	이소부티릴	1	448
23	H	H	4-클로로벤질	R	c-펜틸	R	이소부티릴	1	406
24	H	H	4-클로로벤질	S	c-헥실	S	이소부티릴	1	420
25	H	H	벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	1	386
26	H	H	4-브로모벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	1	465
27	H	H	4-메톡시벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	1	416
28	H	H	3,4-디클로로벤 질	R	c-헥실	S	이소부티릴	1	454
29	H	H	4-플루오로 벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	1	404
30	H	H	4-하이드록시 벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	1	402
31	H	H	(c-헥실)-CH ₂	R	c-헥실	S	이소부티릴	1	392
32	H	H	(인돌-2-일)- CH ₂	R	c-헥실	S	이소부티릴	2	425
33	H	H	이소부틸	R	c-헥실	S	이소부티릴	1	352
34	H	H	NH ₂ C(O)CH ₂ -	R	c-헥실	S	이소부티릴	1	353
35	H	H	4-클로로벤질	R	2,3-디플루오 로페닐	S	이소부티릴	1	450
36	H	H	4-클로로벤질	R	2,4-디플루오 로페닐	S	이소부티릴	1	450
37	H	H	4-클로로벤질	R	2,3-디플루오 로페닐	R	이소부티릴	1	450
38	H	H	4-클로로벤질	R	2,4-디플루오 로페닐	R	이소부티릴	1	450
39	메틸	메틸	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	피발로일	1	465
40	아세틸	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	0	462
41	메탄설포닐	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	0	498

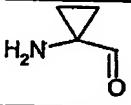
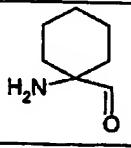
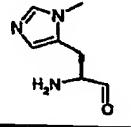
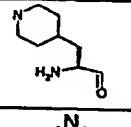
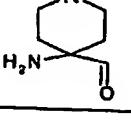
1020030079799

출력 일자: 2004/10/14

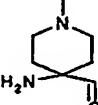
1020030079799

출력 일자: 2004/10/14

<379>

42	Me ₂ NC(O)-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	1	505
43	Gly	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	1	477
44	H ₂ NC(O)-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	1	477
45	N-(Me) ₂ -Gly	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	1	505
46	N-Ac-Gly	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	0	519
47	N-Ms-Gly	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	0	555
48	(R)Ala	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	1	491
49	β-Ala	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	1	491
50	β-Ala	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	피발로일	1	505
51	N-(Me) ₂ -β-Ala	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	1	533
52	4-아미노부티릴	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	0	505
53	(S)Ala	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	1	491
54	(S)His	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	2	606
55	N-Me-(S)His	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	2	620
56	N-Ac-(S)His	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	1	648
57	N-Ac-(S)His	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	피발로일	1	662
58	N-Ms-(S)His	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	1	684
59	(R)His	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	2	606
60	(S)Phe	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	1	567
61	(R)Phe	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	1	567
62	(R)Pro	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	피발로일	1	531
63	N-Me-(R)Pro	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	피발로일	1	545
64	(S)Pro	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	1	517
65	(R)Pip	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	1	531
66	(R)Pip	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	피발로일	1	545
67	N-Me-(R)Pip	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	1	545
68	N-Ac-(R)Pip	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	0	573
69	(S)Pip	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	1	531
70	(R)Tic	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	1	579
71	(R)Tic	H	벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	1	545
72	(S)Tic	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	R	이소부티릴	1	579
73	cis-Dic	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	1	583
74		H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	1	503
75		H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	1	545
76		H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	2	570
77		H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	2	574
78		H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	2	546

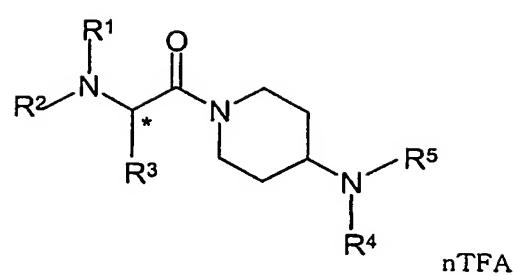
<380>

79		H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	2	560
80		H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	1	504
81	피페라진-2-C(O)	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	1	532
82	HO-CH ₂ -C(O)	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	0	478
83	아지리딘-2-C(O)	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	1	489
84	(2R)Pyd-2-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	파발로일	2	517
85	(2R)Pyd-2-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	R	이소부티릴	2	503
86	(2R)Pyd-2-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	2,3-디플루오로페닐	R	이소부티릴	2	533
87	(2R)Pyd-2-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	2,4-디플루오로페닐	R	이소부티릴	2	533
88	(2R)Pyd-2-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	c-펜틸	S	이소부티릴	2	589
89	(2R)Pyd-2-CH ₂	H	벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	2	569
90	(2R)Pyd-2-CH ₂	H	(c-헥실)-CH ₂ -	R	c-헥실	S	이소부티릴	2	475
91	(2R)-1-Ac-Pyd-2-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	1	545
92	(2S)Pyd-2-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	2	503
93	(2S)Pyd-2-CH ₂	메틸	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	2	517
94	(2S)-1-Me-Pyd-2-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	2	517
95	(2R)Pid-2-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	2	517
96	(2R)-1-Me-Pid-2-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	2	531
97	(2R)-1-Me-Pid-2-CH ₂	메틸	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	2	559
98	(2S)Pid-2-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	2	517
99	(2S)-1-Me-Pid-2-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	2	531
100	(아지리딘-2-일)-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	2	475
101	아제티딘-3-일	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	2	475
102	1-메틸-피페리딘-4-일	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	2	503
103	피페리딘-4-일	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	2	503
104	피페리딘-4-일	메틸	4-클로로벤질	R	c-헥실	S	이소부티릴	2	517

1020030079799

출력 일자: 2004/10/14

<381>



nTFA

<382>

실시 예	R ¹	R ²	R ³	*	R ⁴	R ⁵	n	MS (M+1)
105	H	H	4-클로로벤질		c-헥실	이소부티릴	1	434
106	H	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	파발로일	1	448
107	H	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	메톡시카보닐	1	422
108	H	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	디메틸카바모일	1	435
109	H	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	메톡시카보닐-CH ₂	2	436
110	H	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	Gly	1	423
111	H	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	디메틸카바모일-CH ₂	2	449
112	H	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	이소프로필카바모일-CH ₂	1	449
113	H	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	이소프로필(메틸)카바모일-CH ₂	1	463
114	H	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	부틸카바모일	1	463
115	H	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	부틸(메틸)카바모일-CH ₂	1	477
116	H	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	(c-헥실)카바모일	1	489
117	H	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	페닐카바모일	1	485
118	H	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	에틸티오카바모일	1	451
119	H	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	에틸(메틸)티오카바모일	1	465
120	H	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	메탄설포닐	1	456
121	H	H	4-클로로벤질	R	c-페닐	이소부티릴	1	420
122	H	H	4-클로로벤질	R	c-헵틸	이소부티릴	1	448
123	H	H	4-클로로벤질	R	페닐	이소부티릴	1	428
124	H	H	4-클로로벤질	R	2-메톡시페닐	이소부티릴	1	458
125	H	H	4-클로로벤질	R	3-메톡시페닐	이소부티릴	1	458
126	H	H	4-클로로벤질	R	2-클로로페닐	이소부티릴	1	462
127	H	H	4-클로로벤질	R	2-플루오로페닐	이소부티릴	1	446
128	H	H	4-클로로벤질	R	3-플루오로페닐	이소부티릴	1	446
129	H	H	4-클로로벤질	R	4-플루오로페닐	이소부티릴	1	446
130	H	H	4-클로로벤질	R	2,3-디플루오로페닐	이소부티릴	1	464

<383>

131	H	H	4-클로로벤질	R	2,4-디플루 오로페닐	이소부티릴	1	464
132	H	H	4-클로로벤질	R	2,5-디플루 오로페닐	이소부티릴	1	464
133	H	H	4-클로로벤질	R	2,6-디플루 오로페닐	이소부티릴	1	464
134	H	H	4-클로로벤질	R	3,4-디플루 오로페닐	이소부티릴	1	464
135	H	H	4-클로로벤질	R	2-플루오로- 4-메톡시페닐	이소부티릴	1	476
136	H	H	4-클로로벤질	S	c-헥실	이소부티릴	1	434
137	H	H	4-브로모벤질	R	c-헥실	이소부티릴	1	479
138	H	H	3,4-디클로로벤 질	R	c-헥실	이소부티릴	1	468
139	H	H	4-플루오로 벤질	R	2,3-디플루 오로페닐	이소부티릴	1	448
140	H	H	4-하이드록시 벤질	R	c-헥실	이소부티릴	1	416
141	H	H	4-메톡시벤질	R	2,3-디플루 오로페닐	이소부티릴	1	448
142	H	H	(c-헥실)-CH ₂	R	c-헥실	이소부티릴	1	406
143	N-(Me) ₂ -Gly	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	이소부티릴	1	519
144	(R)Ala	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	이소부티릴	1	505
145	β-Ala	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	이소부티릴	1	519
146	N-(Me) ₂ -β - Ala	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	이소부티릴	1	547
147	(S)His	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	이소부티릴	2	620
148	(R)Pro	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	이소부티릴	1	531
149	N-Me-(R)Pro	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	이소부티릴	1	617
150	(R)Tic	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	이소부티릴	1	591
151	(2R)Pyd-2- CH ₂	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	이소부티릴	2	517
152	(2R)Pyd-2- CH ₂	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	피발로일	2	531
153	(2R)Pyd-2- CH ₂	H	4-클로로벤질	R	2,3-디플루 오로페닐	이소부티릴	2	547
154	(2R)Pyd-2- CH ₂	H	4-클로로벤질	R	2,4-디플루 오로페닐	이소부티릴	2	547
155	(2S)Pyd-2- CH ₂	H	4-플루오로 벤질	R	2,3-디플루 오로페닐	이소부티릴	2	547
156	(2R, 4S)-4F- Pyd-2-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	2,3-디플루 오로페닐	이소부티릴	2	554
157	(2S)Pyd-2- CH ₂	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	이소부티릴	2	517
158	(2S)Pyd-2- CH ₂	H	4-클로로벤질	R	2,3-디플루 오로페닐	이소부티릴	2	547
159	(2S)Pyd-2- CH ₂	H	4-클로로벤질	R	2,4-디플루 오로페닐	이소부티릴	2	547

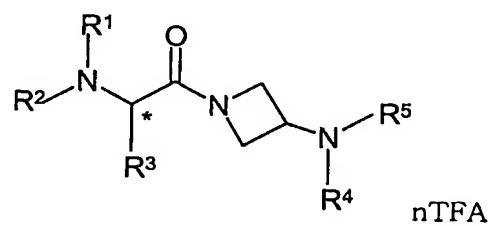
1020030079799

출력 일자: 2004/10/14

<384>

160	(2R)-1-Me-Pid-2-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	이소부티릴	2	545
161	(2R)-1-Me-Pid-3-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	이소부티릴	2	545

<385>



<386>

실시 예	R ¹	R ²	R ³	*	R ⁴	R ⁵	n	MS(M+1)
162	H	H	4-클로로벤질		c-헥실	이소부티릴	1	406
163	H	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	피발로일	1	420
164	H	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	메톡시카보닐	1	394
165	H	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	디메틸카바 모일	1	407
166	H	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	메탄설포닐	1	414
167	H	H	4-클로로벤질	R	c-펜틸	이소부티릴	1	392
168	H	H	4-클로로벤질	R	c-헵틸	이소부티릴	1	420
169	H	H	4-클로로벤질	R	이소프로필	이소부티릴	1	466
170	H	H	4-클로로벤질	R	(c-헥실) 메틸	이소부티릴	1	420
171	H	H	4-클로로벤질	R	2-메틸- (c-헥실)	이소부티릴	1	420
172	H	H	4-클로로벤질	R	이소부틸	이소부티릴	1	480
173	Gly	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	이소부티릴	1	463
174	N-(Me) ₂ -Gly	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	이소부티릴	1	505
175	(S)His	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	이소부티릴	2	592
176	N-BOC-(S)His	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	이소부티릴	1	692
177	(R)Pro	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	이소부티릴	1	503
178	N-Me-(R)Pro	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	이소부티릴	1	517
179	(S)Pro	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	이소부티릴	1	503
180	(R)Pip	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	이소부티릴	1	517
181	N-Me-(R)Pip	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	이소부티릴	1	531
182	(R)Tic	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	이소부티릴	1	565
183	아제티딘- 3-일	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	이소부티릴	2	489
184	(2R)Pyd-2- CH ₂	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	이소부티릴	2	589
185	(2R)-1-Me- Pid-2-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	이소부티릴	2	631
186	(2R)Pid-2- CH ₂	H	4-클로로벤질	R	c-헥실	이소부티릴	2	617

87>

실시 예 187: (2R)-2-[2-(디메틸아미노)에틸]아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티
릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드 2TFA 염

38>

단계 A: (2R)-2-[(2-니트로벤젠)설포닐]아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아
미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드

<389> 실시 예 1에서 수득한 (2R)-2-아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드 TFA 염(420 mg, 1 mmol)을 DMF(10 mL)에 녹이고 TEA(280 μ L, 2 mmol)를 적가한 다음 2-니트로벤젠설포닐클로라이드(222 mg, 1.00 mmol)를 적가하였다. 반응물을 상온에서 4시간 동안 교반한 후 암모늄클로라이드 수용액을 첨가하고 유기물을 DCM과 EtOAc로 추출하였다. 추출한 유기용액을 MgSO₄로 건조하고 여과한 다음 감압 농축하였다. 수득한 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(용리액: EtOAc/Hex = 1/3)로 정제하여 표제화합물(568 mg, 94.0 %)을 수득하였다.

390> MS[M+H] = 585(M+1)

391> 단계 B: (2R)-2-{(2-니트로벤젠)설포닐[2-(디메틸아미노)에틸]}아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드

392> 단계 A에서 수득한 (2R)-2-{(2-니트로벤젠)설포닐}아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드(200 mg, 0.331 mmol)를 DMF(3 mL)에 녹이고 K₂CO₃를 적가한 후 (디메틸아미노)에틸 클로라이드(염산염, 73.9 mg, 0.533 mmol)를 적가하였다. 반응이 종결되면, 반응액을 감압 증류하여 DMF를 제거하고 암모늄클로라이드 수용액을 첨가하고 유기물을 EtOAc로 추출하였다. 추출한 유기용액을 MgSO₄로 건조하고 여과하여 감압 농축하였다. 수득한 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(용리액: EtOAc/Hex = 1/1)로 정제하여 표제화합물(205 mg, 92.0 %)을 수득하였다.

393> MS[M+H] = 585(M+1)

394> 단계 C: (2R)-2-[2-(디메틸아미노)에틸]아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드 2TFA 염

- <395> 단계 B에서 수득한 (2R)-2-{(2-니트로벤젠)설포닐[2-(디메틸아미노)에틸]}아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드 (100 mg, 0.148 mmol)를 DMF(3 ml)에 녹이고 K₂CO₃(61.3 mg, 0.429 mmol)와 티오벤젠(45.6 μl, 0.429 mmol)을 적가하였다. 반응물을 상온에서 2시간 동안 교반하고 반응액을 감압 증류하여 DMF를 제거한 후 잔류물을 물로 희석하고 유기물을 EtOAc로 추출하였다. 추출한 유기용액을 MgSO₄로 건조하고 여과한 후 감압 농축하였다. 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제화합물(89 mg, 84.0 %)을 수득하였다.
- 396> MS[M+H] = 470(M+1)
- 397> 실시예 188: (2R)-2-[2-(메틸아미노)에틸]아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드 2TFA 염
- 398> 단계 A: (2R)-2-{2-니트로벤젠설포닐[2-(BOC-아미노)에틸]}아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드
- 399> 실시예 187의 단계 A에서 수득한 (2R)-2-{(2-니트로벤젠)설포닐}아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드와 N-BOC-아미노에틸 브로마이드를 실시예 187의 단계 B에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.
- 400> MS[M+H] = 642(M+1)
- 401> 단계 B: ((2R)-2-{[2-BOC(메틸)아미노]에틸}(2-니트로벤젠설포닐)}아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일]-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드

- <402> 단계 A에서 수득한 (2R)-2-{2-니트로벤젠설포닐[2-(BOC-아미노)에틸]}아미노-N-((3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]파롤리딘-1-일)-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드와 메틸아이오다이드를 이용하여 제조예 16의 단계 A에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.
- :403> MS[M+H] = 657(M+1)
- :404> 단계 C: (2R)-2-{[2-BOC(메틸)아미노]에틸}아미노-N-((3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]파롤리딘-1-일)-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드
- 405> 단계 B에서 수득한 (2R)-2-{[2-BOC(메틸)아미노]에틸(2-니트로벤젠설포닐)}아미노-N-((3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]파롤리딘-1-일)-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드를 실시예 187의 단계 C에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.
- :406> MS[M+H] = 657(M+1)
- :407> 단계 D: (2R)-2-[2-(메틸아미노)에틸]아미노-N-((3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]파롤리딘-1-일)-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드 2TFA 염
- 08> 단계 C에서 수득한 (2R)-2-{[2-BOC(메틸)아미노]에틸}아미노-N-((3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]파롤리딘-1-일)-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드를 실시예 1의 단계 B에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.
- :409> MS[M+H] = 657(M+1)

<410> 실시예 189:

(2R)-2-(2-아미노에틸)아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드 2TFA 염

<411> 단계 A: (2R)-2-[2-(BOC-아미노)에틸]아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드

<412> 실시예 188의 단계 A에서 수득한 (2R)-2-{2-니트로벤젠설포닐[2-(BOC-아미노)에틸]}아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드를 실시예 187의 단계 C에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

<413> MS[M+H] = 563(M+1)

<414> 단계 B: (2R)-2-(2-아미노에틸)아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드 2TFA 염

<415> 단계 A에서 수득한 (2R)-2-[2-(BOC-아미노)에틸]아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드를 실시예 1의 단계 B에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

<416> MS[M+H] = 463(M+1)

<417> 실시예 190: (2R)-2-[2-(아세틸아미노)에틸]아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드 TFA 염

<418> 아세틸아미노에틸 브로마이드로부터 실시예 187과 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

<419> MS[M+H] = 505(M+1)

<420> 실시예 191: (2R)-2-{메틸[2-(메틸아미노)에틸]}아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드 2TFA 염

<421> 단계 A:

(2R)-2-{메틸[2-(BOC-아미노)에틸]}아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드

422> 실시예 189의 단계 A에서 수득한 (2R)-2-[2-(BOC-아미노)에틸]아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드와 포르말린을 이용하여 실시예 3의 단계 A에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

<423> MS[M+H] = 577(M+1)

<424> 단계 B: (2R)-2-{메틸[2-[메틸(BOC)아미노]에틸]}아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드

25> 단계 A에서 수득한 (2R)-2-{메틸[2-(BOC-아미노)에틸]}아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드와 메틸아이오다이드를 이용하여 제조예 16의 단계 A에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

<426> MS[M+H] = 591(M+1)

<427> 단계 C:

(2R)-2-{메틸[2-(메틸아미노)에틸]}아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드 2TFA 염

- <428> 단계 B에서 수득한 (2R)-2-{메틸[2-[메틸(BOC)아미노]에틸]}아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드를 실시 예 1의 단계 B에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.
- <429> $MS[M+H] = 491(M+1)$
- <430> 실시 예 192: (2R)-2-{메틸[2-(아미노)에틸]}아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드 2TFA 염
- 431> 실시 예 191의 단계 A에서 수득한 (2R)-2-{메틸[2-(BOC-아미노)에틸]}아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드를 실시 예 1의 단계 B에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.
- 432> $MS[M+H] = 477(M+1)$
- <433> 실시 예 193: (2R)-2-(메틸)아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드 2TFA 염
- 34> 단계 A: (2R)-2-{메틸[(4-나트로벤젠)설포닐]}아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드
- 35> 실시 예 187의 단계 A에서 수득한 (2R)-2-[(2-나트로벤젠)설포닐]아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소프로필)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드와 메틸아이오다이드를 이용하여 실시 예 187의 단계 B에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

1020030079799

출력 일자: 2004/10/14

<436> MS[M+H] = 619(M+1)

<437> 단계 B:

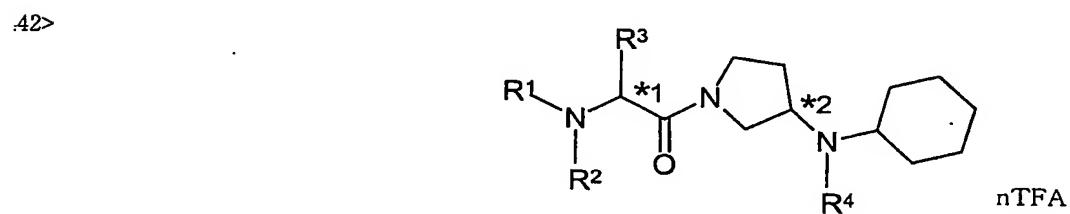
(2R)-(메틸)아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드 TFA 염

<438> 단계 A에서 수득한 (2R)-2-{메틸[(4-나트로벤젠)설포닐]}아미노-N-{(3S)-3-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드를 실시예 187의 단계 C에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

439> MS[M+H] = 434(M+1)

440> 실시예 194-217:

441> 제조예에서 합성된 피페리딘 유도체를 이용하여 실시예 187-193에서와 동일한 방법으로 반응을 수행하여 하기 표에 서술된 실시예 화합물들을 수득하였다.



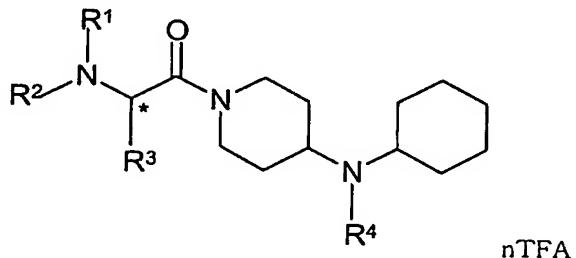
1020030079799

출력 일자: 2004/10/14

<443>

실시 예	R ¹	R ²	R ³	*1	*2	R ⁴	n	MS (M+1)
194	MeO ₂ C-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	S	이소부티릴	2	492
195	N-Me-Gly	H	4-클로로벤질	R	S	이소부티릴	1	491
196	N-Me-β-Ala	H	4-클로로벤질	R	S	이소부티릴	1	505
197	(Me)N-(CH ₂) ₂	H	4-클로로벤질	R	S	이소부티릴	2	477
198	Me ₂ N-(CH ₂) ₂	H	4-클로로벤질	R	S	피발로일	2	505
199	Me ₂ N-(CH ₂) ₂	H	벤질	R	S	이소부티릴	2	457
200	Me ₂ N-(CH ₂) ₂	H	(c-헥실)-CH ₂ -	R	S	이소부티릴	2	463
201	Me ₂ N-(CH ₂) ₂	메틸	4-클로로벤질	R	S	이소부티릴	2	484
202	(Et) ₂ N-(CH ₂) ₂	H	4-클로로벤질	R	S	이소부티릴	2	519
203	[Me(Et)]N-(CH ₂) ₂	H	4-클로로벤질	R	S	이소부티릴	2	505
204	(아지리딘-1-일)- (CH ₂) ₂	H	4-클로로벤질	R	S	이소부티릴	2	489
205	(3R)파롤리딘-3-일	H	4-클로로벤질	R	S	이소부티릴	2	489
206	(아제티딘-2-일) 카보닐	H	4-클로로벤질	R	S	이소부티릴	2	503
207	Pyd-1-(CH ₂) ₂	H	4-클로로벤질	R	S	이소부티릴	2	517

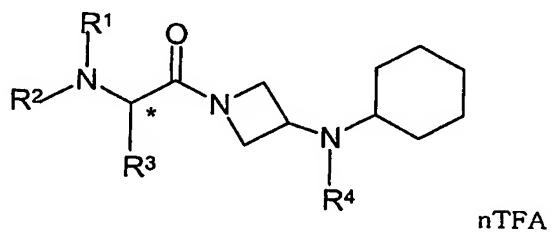
444>



45>

실시 예	R ¹	R ²	R ³	*	R ⁴	n	MS(M+1)
208	메틸	H	4-클로로벤질	R	이소부티릴	1	448
209	MeO ₂ C-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	이소부티릴	1	506
210	NH ₂ -(CH ₂) ₂	H	4-클로로벤질	R	이소부티릴	2	477
211	Me ₂ N-(CH ₂) ₂	H	4-클로로벤질	R	이소부티릴	2	505
212	(3R)파롤리딘-3-일	H	4-클로로벤질	R	이소부티릴	2	503
213	(3R)파롤리딘-3-일	H	벤질	R	이소부티릴	2	489

46>



<447>

실시예	R ¹	R ²	R ³	*	R ⁴	n	MS(M+1)
214	MeO ₂ C-CH ₂	H	4-클로로벤질	R	이소부티릴	1	478
215	Me ₂ N-(CH ₂) ₂	H	4-클로로벤질	R	이소부티릴	2	505
216	Me ₂ N-(CH ₂) ₂	H	4-클로로벤질	R	피빌로일	2	519
217	Pyd-1-(CH ₂) ₂	H	4-클로로벤질	R	이소부티릴	2	503

<448>

실시예 218: (2R)-2-[(디메틸아미노)메틸렌]아미노-N-{(3S)-3-{[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드 TFA 염

<449>

(2R)-2-아미노-N-{(3S)-3-{사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드 TFA 염(51. 4 mg, 0.1 mmol)과 디메틸포름아미드 디메톡시포메이트(0.24 mg, 0.2 mmol)를 메탄올(5 ml)에 녹이고 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 용매를 감압 증류하여 제거하고 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제화합물(46 mg, 99%)을 수득하였다.

<50>

MS[M+1] = 477 (M+1)

<51>

실시예 219: (2R)-2-(카복시메틸)아미노-N-{(3S)-3-{[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피롤리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드 TFA 염

<52>

실시예 194의 화합물을 제조예 20의 단계 B에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

<53>

MS[M+1] = 478 (M+1)

<454> 실시 예 220: (2R)-2-(카복시메틸)아미노-N-{4-[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]피페리딘-1-일}-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드 TFA 염

<455> 실시 예 209의 화합물을 제조 예 20의 단계 B에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

<456> MS[M+1] = 492 (M+1)

<457> 실시 예 221: (2R)-2-(카복시메틸)아미노-N-{(3S)-3-[[사이클로헥실(이소부티릴)아미노]아제티딘-1-일]-3-(4-클로로페닐)프로피온아미드 TFA 염

<458> 실시 예 214의 화합물을 제조 예 20의 단계 B에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

<459> MS[M+1] = 464 (M+1)

【발명의 효과】

60> 본 발명의 화합물은 하기 설명하는 A, B 및 C의 방법에 따라 멜라노코틴 수용체(MCR)의 활성에 대한 항진능력(agonistic activity)과 MCR에 대한 결합능력을 측정하여 그 생리 활성 정도를 평가하였다.

1> A. 루시퍼라제(Luciferase) 발현도 측정

2> 본 발명에 따른 화합물의 MCR 항진제로서의 활성을 측정하는 방법 중의 하나로서 세포내 cAMP 함량의 증가에 비례하는 표지 유전자(예, 루시퍼라제)의 발현양을 측정하였다.

<463> 먼저 각 서브타입(subtype)의 MCR 유전자와 CRE(cAMP Response Element) 조절하의 루시퍼라제 유전자(CRE-LUC)를 동시에 발현시키는 영구 발현 HEK(Human Embryonic Kidney) 세포주(HEK MC1R-Luc, MC3R-Luc, MC4R-Luc, 또는 MC5R-Luc)들을 구축하였다. 상기 세포주들을 6% CO₂가 존재하는 37°C 항온 배양기에서 선택 배지(10% 열-불활성화된 소 태자 혈청(Gibco/BRL), 100unit/ml 페니실린(Gibco/BRL), 100unit/ml 스트렙토마이신(Gibco/BRL) 및 200μg/ml 제네티신(G418)(Gibco/BRL)을 함유한 DMEM(Dulbecco's Modified Eagles Medium)을 사용하여 배양하였다. 직경 100mm 배양접시에 세포가 전체면적의 70% 정도가 되었을 때 10ml의 Ca⁺⁺와 Mg⁺⁺이 함유되지 않은 인산완충액(Phosphate Buffered Saline; PBS)으로 1회 세척한 다음, 0.05% 트립신과 0.53mM EDTA를 함유한 PBS용액 3ml를 가하였다. 상기 트립신/EDTA 용액을 제거하고 37°C 항온 배양기에서 1분간 배양한 뒤 10ml의 선택배지에 다시 혼탁시키고 1500rpm에서 5분간 원심 분리하였다. 상층액을 제거한 뒤 침전된 세포들을 5ml의 폐놀레드(Phenol Red)가 함유되지 않은 선택배지로 다시 혼탁시켰다. 상기 세포혼탁액을 96-웰 발광측정기(Luminometer)용 세포 배양 판(Costar)의 각 웰에 100μl의 배양액에 5X10⁴ 세포가 되도록 첨가한 뒤 6% CO₂가 존재하는 37°C 항온 배양기에서 18시간 동안 배양하였다. 상기 배양액을 사용하여 각 단계별 농도로 희석시킨 MCR 항진제(실시예 화합물)를 최종 DMSO 농도가 1%를 넘지 않게 처리한 다음 6% CO₂가 존재하는 37°C 항온 배양기에서 5시간 동안 배양하였다. 각 웰에 50μl의 Bright-Glo 루시퍼라제 시약(Promega)을 처리한 다음 15분간 상온에 방치한 뒤 발광측정기(Luminometer, Victor)를 사용하여 각 웰의 발광 정도(Luminescence)를 측정하였다. 각 단계별 농도로 희석된 항진제에 의해 유도되는 Luminescence 양은 10 μM의 NDP-MSH 처리에 의해 나타나는 양에 대한 상대적인 % 값으로 환산하였다. EC50는 각 항진제에 의해 유도될 수 있는 최대 Luminescence 양의

50%를 유도시키는 농도로 표시하였고 이 측정치는 통계 소프트웨어 (Prizm)를 사용하여 측정하였다.

:464> B. cAMP 측정

:465> 본 발명에 따른 화합물의 MCR 항진제로서의 활성을 측정하는 또 다른 방법으로서 세포내 cAMP 함량의 증가를 측정하였다.

:466> 먼저 상기 각 서브타입의 MCR 유전자를 발현시키는 영구 발현 HEK(Human Embryonic Kidney) 세포주(HEK MC1R, MC3R, MC4R, 또는 MC5R)들을 24-웰 세포 배양 판(Costar)의 각 웰당 1ml의 배양액에 2×10^5 세포가 되도록 첨가한 뒤 6% CO₂가 존재하는 37°C 항온 배양기에서 24시간 동안 배양하였다. 각 웰의 배지를 제거하고 0.5ml의 차가운 DMEM으로 1회 세척해 주었다. 500 μM IBMX(이소부틸메틸잔틴)를 함유한 DMEM 200μl를 사용하여 단계별 농도로 희석시킨 MCR 항진제(실시예 화합물)를 최종 DMSO 농도가 1%를 넘지 않게 처리한 다음 6% CO₂가 존재하는 37°C 항온 배양기에서 30분 동안 배양하였다. 각 세포 내 cAMP의 함량은 아머샴(Amersham) cAMP 측정 키트(TRK432)를 사용하여 측정하였다.

:67> 좀 더 상세하게 서술하면, 각 웰에 14.4μl의 6M PCA(60%)를 가하고 10분 동안 얼음에 방치한 다음 200μl씩을 취하여 미세원심분리튜브로 옮겼다. 여기에 11μl의 5M KOH/1M 트리스를 가하여 중화시킨 뒤 12,000rpm으로 1분간 원심분리하였다. 상층액 50μl를 취한 후 50μl의 ³H로 표지된 cAMP(0.9pmol, 0.025 μCi)를 가하고 100μl의 흡착 단백질(binding protein)을 첨가해 준 다음 5초간 흔들어 주었다. 2시간 동안 얼음에 방치한 후 100μl의 활성탄(charcoal)을 가하고 4°C에서 12,000rpm으로 3분간 원심분리하였다. 상층액 200μl를 취한 후 신틸레이션

(scintillation) 바이알에 넣고 5ml의 신틸런트(scintillant)를 가한 다음 방사능을 측정하였다.

<468> 각 단계별 농도로 희석된 항진제에 의해 유도되는 cAMP의 양은 10 μM 의 NDP-MSH 처리에 의해 나타나는 양에 대한 상대적인 % 값으로 환산하였다. EC50은 각 항진제에 의해 유도될 수 있는 최대 cAMP양의 50%를 유도시키는 농도로 표시하였고 이 측정치는 통계 소프트웨어 (Prizm)를 사용하여 측정하였다.

469> C. 수용체 결합 시험

<470> 상기 각 서브타입의 MCR 유전자를 발현시키는 영구 발현 HEK(Human Embryonic Kidney) 세포주(HEK MC1R, MC3R, MC4R, 또는 MC5R)들을 96-웰 세포 배양 판(Costar)의 각 웰당 100 μl 의 배양액에 1×10^5 세포가 되도록 첨가한 뒤 6% CO₂가 존재하는 37°C 항온 배양기에서 48시간 동안 배양하였다. 각 웰의 배지를 제거하고 150 μl 의 차가운 흡착 완충액(binding buffer; 50mM HEPES와 1% BSA를 함유한 DMEM)으로 1회 세척해 주었다. 0.1nM의 ¹²⁵I-NDP-MSH(NEN NEX352)와 단계별 농도로 희석시킨 MCR 항진제(실시예 화합물)를 함유한 100 μl 의 흡착 완충액을 가한 후 실온에서 2시간동안 방치하였다. 배지 제거 후 200 μl 의 차가운 흡착 완충액으로 1회 세척해 준 다음 150 μl 의 0.2N NaOH를 가하고 실온에서 15분 동안 방치하였다. 각 웰에 담긴 용액을 5 ml 시험관으로 옮긴 뒤 감마선 측정기(Wallac)로 방사능을 측정하였다.

<41> 0.1nM의 ¹²⁵I-NDP-MSH만 첨가했을 때의 총 결합 양에서 5 μM NDP-MSH 존재하에서의 0.1nM ¹²⁵I-NDP-MSH의 비특이적 결합 양을 제외한 값을 ¹²⁵I-NDP-MSH의 특이결합 양으로 사용하였다. 각 단계별 농도로 희석된 항진제에 의해 상기 ¹²⁵I-NDP-MSH의 특이결합이 저해되는 정도를 측

정하였다. IC₅₀는 50%의 ¹²⁵I-NDP-MSH 특이결합을 저해하는 각 항진제의 농도로 표시하였고 이 측정치는 통계 소프트웨어 (Prizm)를 사용하여 측정하였다.

472> 이상 설명한 방법에 따라 측정한 결과, 본 발명의 실시예 화합물은 각 MCR에 대한 항진 효능 및 결합 효과를 나타내는 것으로 확인되었다. 이들은 특히 MC4R에 대해 우수한 항진 효능과 결합 효과를 보였으며 0.005 μM 내지 10 μM의 EC₅₀값과 0.01 μM 내지 50 μM의 IC₅₀값을 나타내었다. 구체적으로 예를 들면, 실시예 화합물 1, 2 및 3은 MC4R에 대해 0.05 μM 내지 0.5 μM의 우수한 EC₅₀값과 0.1 μM 내지 0.5 μM의 우수한 IC₅₀값을 나타내었다.

73> 또한, 본 발명의 화합물은 하기 설명하는 D, E, F, G, H, 및 I의 방법에 따라 동물에서의 효능을 평가할 수 있다.

74> D. 절식동물모델에서의 사료섭취억제효과시험

75> 멜라노코틴 수용체 효능제의 식욕억제 효과는 절식마우스 모델에서 사료섭취억제효과를 측정하여 평가하였다. 시험동물은 수컷 ddY 마우스를 이용하여 케이지당 한마리씩 수용하였다. 시험전날, 기초 일일사료섭취량을 토대로 군당 7-10 마리씩 군분리하고 사료를 제거하여 절식 시켰다. 절식은 시험물질투여 전 20시간이며, 이 기간동안 물은 자유섭취시켰다. 시험당일 아침 각 동물에 매체 또는 시험물질용액을 존데를 이용하여 위내투여하고, 1시간 경과 후 사료를 공급하였다. 사료공급후 1시간동안 섭취한 사료량을 측정하였다. 매체 투여군에서의 사료섭취량과 비교하여 사료섭취량에 미치는 시험물질의 영향을 평가하였다.

<476> E. 야간사료섭취 억제효과시험

<477> 야행성인 설치류에서의 야간사료섭취억제효과는 수컷 ICR 마우스에서 시험하였다. 동물은 케이지당 한마리씩 사육하며 기초 일일사료섭취량을 토대로 군당 7-10마리씩 군분리하였다. 시험당일 야간기(夜間期) 시작 1시간 전 사료를 제거하고, 매체 또는 시험물질 용액을 존데를 사용하여 위내투여하였다. 소등 직후 사료를 공급하고 2시간째의 사료섭취량을 측정하였다.

<478> F. ob/ob 비만 마우스에서의 체중감소효과시험

<479> 비만동물모델에서의 시험물질의 사료섭취억제 및 체중감소 효과는 8주령 수컷 ob/ob 마우스를 이용하여 평가하였다. 동물은 케이지당 한마리씩 사육하며 기초 일일사료섭취량을 토대로 군분리하였다. 매체 또는 시험물질 용액은 존데를 통하여 각 동물에 위내투여하며, 쳐치는 일일 일회 14일간 실시하였다. 사료섭취량과 체중은 매일 측정하며, 피하지방과 복강내 지방의 무게는 마지막 투약 후 부검하여 측정하였다. 혈중 당, 인슐린, 중성지질과 콜레스테롤, 간내 중성지질 함유량 등을 부검 직전 취한 혈액에서 정량하였다. UCP3 mRNA와 UCP1 mRNA의 발현율은 부검시 적출한 장단지근과 Brown fat pad에서 각각 측정하였다.

<480> G. 고지질사료야기 비만마우스에서의 체중감소효과시험

<481> 사람에서의 비만과 가장 유사한 특징을 보이는 고지질사료야기 비만마우스를 이용하여 시험물질의 사료섭취억제 및 체중감소 효과를 평가하였다. 실험동물은 4주령 C57BL/6 마우스에 60%kcal fat 사료를 8주 이상 공급하여 비만을 야기시켰다. 고지질사료야기 비만마우스는 캐

이지당 한마리씩 수용하며 기초 일일사료섭취량을 토대로 군분리하였다. 매체 또는 시험물질 용액은 존데를 통하여 각 동물에 위내투여하며, 처치는 일일 일회 14일간 실시하였다. 사료섭취량과 체중은 매일 측정하였다. 혈중 당, 인슐린, 램틴, 중성지질과 콜레스테롤, 간내 중성지질 함유량 등은 부검 직전 취한 혈액에서 정량하였다. UCP3 mRNA와 UCP1 mRNA의 발현율은 부검시 적출한 장딴지근과 Brown fat pad에서 각각 측정하였다.

482> H. 급성염증모델에서의 항염증효과시험

483> 항염증 효과는 결정야기 다형핵 중성구모집에 미치는 영향을 시험하여 평가하였다. 동물은 수컷 Balb/c 마우스를 이용하였다. 급성염증반응의 하나인 다형핵 중성구의 모집은 PBS 완충액(0.5 ml)에 혼탁시킨 mono-sodium urea 결정(3 mg) 을 복강투여하여 야기시켰다. 매체 또는 시험물질 용액은 결정의 복강투여 1시간 전 존데를 통하여 위내투여하였다. 결정투여 6시간 후 시험동물을 CO₂ 가스에 노출/안락사시켰다. 복강에 3 ml의 PBS 완충액을 투여하여 복강내부를 충분히 세척한 후 회수하였다. 소량의 복강세척액을 Turk's solution (0.01% crystal violet in 3% acetic acid)으로 염색하고, 광학현미경과 혈구측정기를 이용하여 세포 수를 종류별로 세었다. 이 때 다형핵 중성구의 수를 마우스당 (1~10)x10⁶ 까지 세었다. 매체 군과 비교시 시험물질 투여군에서의 마우스당 다형핵 중성구의 수를 비교하여 항염증효과를 평가하였다.

4> I. 발기야기효과(Erectile effects)

<485> 시험물질의 발기야기효과는 수컷 SD 랫드에서의 발기 횟수를 측정하여 평가하였다. 각 동물은 관찰 상자 위에 놓인 2 리터 비이커에 한마리씩 넣어 관찰하며 시험시작 30분전부터 적응시켰다. 비이커에 적응한지 30분 후 매체 또는 시험물질 용액을 투여하였다. 투여 30분 후부터 1시간동안 하품, 기지개, 몸치장, 발기의 횟수를 측정하였다. 발기여부는 시험동물의 자세 (hip constriction, hip thrust, tiptoe posture)로 판단하였다.

<486> 이상 설명한 방법에 따라 측정한 결과, 본 발명의 실시예 화합물들은 MCR에 대한 사료섭취와 체중감소는 물론 염증효과와 발기야기 효과를 나타내는 것으로 확인 되었다. 구체적으로 예를 들면, 절식야기 사료섭취억제효능 시험에서 실시예 화합물 1, 2 및 3을 10 내지 30 mg/kg 용량으로 경구 투여시 매체 대조군의 절식후 사료공급 1시간 사료섭취에 비하여 용량 상관적으로 20 내지 50%의 섭취 억제율을 보였으며, 야간사료섭취 억제효과시험에서는 동물의 정상적인 사료섭취를 억제하는 실시예 화합물들은 화합물의 체내흡수 및 약물지속시간에 따라, 야간주기 이후 수시간 동안 매체 대조군의 사료섭취에 비하여 용량 상관적으로 20 내지 40%의 억제율을 보였다. ob/ob 비만 마우스에서의 체중감소효과시험에서는, MC4R에 작용하여 사료섭취억제효과를 보이는 실시예 화합물들을 ob/ob 마우스에서 2-3주 경구 반복투여하여 체중감소 효과가 있는 경우, 용량 상관적 체중감소, 혈당감소, 간내 중성지질함유량의 감소, 복강내 지방 및 피하지방감소 등을 야기시켰다. 또한, 고지질사료야기 비만마우스에서의 체중감소 효과 시험의 경우, MC4R에 작용하여 사료섭취 억제효과를 보이는 실시예 화합물들을 고지질사료야기 비만마우스에서 2 내지 3주 경구 반복투여하여 체중감소 효과가 있는 경우, 용량 상관적 체중감소, 혈당감소, 간내 중성지질 함유량의 감소, 복강내 지방 및 피하지방감소 등을 야기시켰다.

1020030079799

출력 일자: 2004/10/14

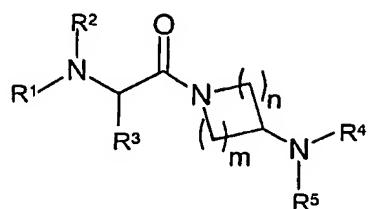
<487> 급성염증모델에서의 항염증효과시험에서는 급성염증모델에서 유효한 항염증효과를 보이는 경우 매체 대조군에 비하여 다형핵 중성구의 수를 용량 상관적으로 15~60% 감소시켰으며, 발기야기효과를 보이는 시험물질의 경우 1시간의 관찰기간동안 매체 대조군에 비하여 3~12배의 발기 횟수를 보였다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

하기 화학식 1의 화합물, 약제학적으로 허용되는 그의 염, 수화물, 용매화물 및 이성체:

[화학식 1]



m 및 n은 각각 독립적으로 1 또는 2를 나타내고,

R¹은 수소,

C₁-C₁₀-알킬,

C₁-C₁₀-알킬카보닐,

C₁-C₁₀-알킬설포닐,

-(CH₂)ₚ-R⁶,

-(CH₂)ₚ-CO-R⁶,

-(CH₂)ₚ-SO₂-R⁶,

-(CH₂)ₚ-헵테로사이클,

-(CH₂)ₚ-헵테로아릴,

-CO-(CH₂)ₚ-R⁶,

-CO-(CH₂)ₚ-헵테로사이클,

-CO-(CH₂)_p-헤테로아릴, 또는

-CO-(CH₂)_p-C₃-C₈-사이클로알킬을 나타내며,

여기서

p 은 0, 1, 2, 또는 3을 나타내고,

R⁶은 아미노 및 하이드록시로 구성된 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 치환되거나 비치환된 C₁-C₆-알킬을 나타내거나, 아미노, C₁-C₆-알킬아미노, 디(C₁-C₆-알킬)아미노, C₁-C₆-알킬카보닐아미노, C₁-C₆-알콕시카보닐아미노, C₁-C₆-알킬설포닐아미노, C₁-C₆-알콕시, 또는 하이드록시를 나타내며,

-(CH₂)_p- 그룹에서 수소원자는 아미노, C₁-C₆-알킬, 이미다졸릴메틸, 또는 벤질에 의해 대체될 수 있고,

헤테로사이클 또는 헤테로아릴은 할로겐, 아미노, C₁-C₆-알킬 및 C₁-C₆-알킬카보닐로 구성된 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 일치환 또는 다치환되거나 비치환되며,

사이클로알킬은 아미노에 의해 치환되거나 비치환되고,

R²는 수소,

C₁-C₈-알킬, 또는

C₃-C₇-사이클로알킬을 나타내고,

R³는 수소,

C₁-C₆-알킬,

카바모일-C₁-C₄-알킬,

$-(CH_2)_p-C_3-C_7-$ 사이클로알킬,

$-(CH_2)_p-C_6-C_{10}-$ 아릴,

$-(CH_2)_p-$ 헥테로아릴, 또는

$-(CH_2)_p-$ 헥테로사이클을 나타내며,

여기서

아릴 또는 헥테로아릴은 할로겐, 하이드록시, C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -알콕시, 아미노, C_1-C_4 -알킬아미노, 및 디(C_1-C_4 -알킬)아미노로 구성된 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 일치환 또는 다치환되거나 비치환되고,

알킬, 사이클로알킬, 또는 헥테로사이클은 할로겐, 하이드록시, C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -알콕시, 아미노, C_1-C_4 -알킬아미노, 디(C_1-C_4 -알킬)아미노, 및 옥소로 구성된 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 일치환 또는 다치환되거나 비치환되며,

R^4 는 수소,

C_1-C_8 -알킬,

$-(CH_2)_p-C_3-C_8-$ 사이클로알킬,

$-(CH_2)_p-C_6-C_{10}-$ 아릴,

$-(CH_2)_p-$ 헥테로아릴, 또는

$-(CH_2)_p-$ 헥테로사이클을 나타내며,

여기서

아릴 또는 헤테로아릴은 할로겐, 하이드록시, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시, 아미노, C₁-C₄-알킬아미노, 및 디(C₁-C₄-알킬)아미노로 구성된 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 일치환 또는 다치환되거나 비치환되고,

사이클로알킬 또는 헤테로사이클은 할로겐, 하이드록시, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시, 아미노, C₁-C₄-알킬아미노, 디(C₁-C₄-알킬)아미노, 및 옥소로 구성된 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 일치환 또는 다치환되거나 비치환되며,

R⁵는 수소,

C₁-C₆-알킬,

-(CH₂)_p-CO-R⁷,

-(CH₂)_p-C(0)N(R⁷)(R⁸),

-(CH₂)_p-C(S)N(R⁷)(R⁸),

-(CH₂)_p-SO₂-N(R⁷)(R⁸), 또는

-(CH₂)_p-SO₂-R⁷를 나타내며,

여기서

R⁷ 및 R⁸은 각각 독립적으로 수소를 나타내거나, 아미노 또는 하이드록시에 의해 치환되거나 비치환된 C₁-C₆-알킬을 나타내거나, C₁-C₆-알콕시, C₁-C₆-알킬티오, C₃-C₇-사이클로알킬, 또는 폐닐을 나타낸다.

【청구항 2】

제1항에 있어서, R¹이 수소, C₁-C₁₀-알킬, -(CH₂)_p-R⁶, -(CH₂)_p-CO-R⁶, -(CH₂)_p-헵테로사이클, -CO-(CH₂)_p-R⁶, -CO-(CH₂)_p-헵테로사이클, -CO-(CH₂)_p-헵테로아릴, 또는 -CO-(CH₂)_p-C₃-C₈-사이클로알킬을 나타내는 화학식 1의 화합물, 약제학적으로 허용되는 그의 염, 수화물, 용매화물 및 이성체.

【청구항 3】

제2항에 있어서, R¹이 수소, 메틸, -(CH₂)₂-R⁶, -CH₂-CO-R⁶, -(CH₂)₂-헵테로사이클, -CO-CH₂-R⁶, -CO-CH₂-헵테로사이클, 또는 -CO-CH₂-헵테로아릴을 나타내는 화학식 1의 화합물, 약제학적으로 허용되는 그의 염, 수화물, 용매화물 및 이성체.

【청구항 4】

제1항에 있어서, R²가 수소 또는 C₁-C₆-알킬을 나타내는 화학식 1의 화합물, 약제학적으로 허용되는 그의 염, 수화물, 용매화물 및 이성체.

【청구항 5】

제1항에 있어서, R³가 각각 할로겐, 하이드록시, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시, 아미노, C₁-C₄-알킬아미노, 및 디(C₁-C₄-알킬)아미노로 구성된 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 일치환 내지 삼치환되거나 비치환된 -(CH₂)_p-C₃-C₇-사이클로알킬, -(CH₂)_p-페닐, 또는 -(CH₂)_p-헵테로아릴을 나타내는 화학식 1의 화합물, 약제학적으로 허용되는 그의 염, 수화물, 용매화물 및 이성체.

【청구항 6】

제5항에 있어서, R³가 각각 할로겐, 하이드록시, 및 C₁-C₄-알킬로 구성된 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 일치환 내지 삼치환되거나 비치환된 -CH₂-사이클로헥실, -CH₂-페닐, 또는 -CH₂-인돌을 나타내는 화학식 1의 화합물, 약제학적으로 허용되는 그의 염, 수화물, 용매화물 및 이성체.

【청구항 7】

제1항에 있어서, R⁴가 C₁-C₈-알킬을 나타내거나, 각각 할로겐, 하이드록시, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시, 아미노, C₁-C₄-알킬아미노, 및 디(C₁-C₄-알킬)아미노로 구성된 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 일치환 내지 삼치환되거나 비치환된 C₃-C₈-사이클로알킬, 페닐, 헤테로아릴, 또는 헤�테로사이클을 나타내는 화학식 1의 화합물, 약제학적으로 허용되는 그의 염, 수화물, 용매화물 및 이성체.

【청구항 8】

제7항에 있어서, R⁴가 각각 할로겐, C₁-C₄-알킬, 및 C₁-C₄-알콕시로 구성된 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 일치환 내지 삼치환되거나 비치환된 C₃-C₈-사이클로알킬 또는 페닐을 나타내는 화학식 1의 화합물, 약제학적으로 허용되는 그의 염, 수화물, 용매화물 및 이성체.

【청구항 9】

제8항에 있어서, R⁴가 메틸에 의해 일치환 내지 삼치환되거나 비치환된 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸을 나타내거나, 할로겐 및 메톡시로 구성된 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 일치환 내지 삼치환되거나 비치환된 페닐을 나타내는 화학식 1의 화합물, 약제학적으로 허용되는 그의 염, 수화물, 용매화물 및 이성체.

【청구항 10】

제1항에 있어서, R⁵가 -(CH₂)_p-CO-R⁷, -(CH₂)_p-C(O)N(R⁷)(R⁸), -(CH₂)_p-SO₂-N(R⁷)(R⁸), 또는 -(CH₂)_p-SO₂-R⁷을 나타내는 화학식 1의 화합물, 약제학적으로 허용되는 그의 염, 수화물, 용매화물 및 이성체.

【청구항 11】

제10항에 있어서, R⁵가 -COR⁷, -(CH₂)_p-C(O)N(R⁷)(R⁸), 또는 -SO₂-R⁷을 나타내는 화학식 1의 화합물, 약제학적으로 허용되는 그의 염, 수화물, 용매화물 및 이성체.

【청구항 12】

약제학적으로 허용되는 담체와 함께 유효성분으로서 제1항에 정의된 화학식 1의 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 또는 이성체를 함유함을 특징으로 하는 멜라노코틴 수용체의 기능항진제 조성물.

【청구항 13】

제12항에 있어서, 비만의 예방 및 치료용 조성물.

【청구항 14】

제12항에 있어서, 당뇨의 예방 및 치료용 조성물.

【청구항 15】

제12항에 있어서, 염증의 예방 및 치료용 조성물.

1020030079799

출력 일자: 2004/10/14

【청구항 16】

제12항에 있어서, 발기부전증의 예방 및 치료용 조성물.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.